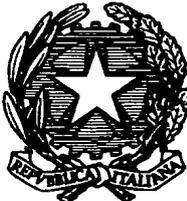
Supplemento ordinario alla "Gazzetta Ufficiale,, n. 77 del 2 aprile 1999 - Serie generale

Spediz. abb. post. 45% art. 2, comma 20/b
Legge 23-12-1996, n. 662 Filiale di Roma

DELLA REPUBBLICA ITALIANA

PARTE PRIMA **Roma - Venerdì, 2 aprile 1999** SI PUBBLICA TUTTI I GIORNI NON FESTIVI

DIREZIONE E REDAZIONE PRESSO IL MINISTERO DI GRAZIA E GIUSTIZIA UFFICIO PUBBLICAZIONE LEGGI E DECRETI VIA ARENULA 70 00100 ROMA
AMMINISTRAZIONE PRESSO L'ISTITUTO POLIGRAFICO E ZECCA DELLO STATO LIBRERIA DELLO STATO PIAZZA G. VERDI 10 00100 ROMA CENTRALINO 85081

N. 64

MINISTERO DELLA SANITÀ

DECRETO MINISTERIALE 17 marzo 1999.

Regime di rimborsabilità e prezzo di vendita della specialità medicinale «Prometax - rivastigmina». (Decreto n. 57/99).

SOMMARIO

MINISTERO DELLA SANITÀ

DECRETI, DELIBERE E ORDINANZE MINISTERIALI

MINISTERO DELLA SANITÀ

DECRETO 17 marzo 1999.

Regime di rimborsabilità e prezzo di vendita della specialità medicinale «Prometax - rivastigmina». (Decreto n. 57/99).

Autorizzazione con procedura centralizzata europea ed inserimento nel registro comunitario dei medicinali con i numeri:

EU/1/98/092/001 - PROMETAX - 1,5 mg - capsule rigide - confezioni di blister da 28 capsule - via orale;
EU/1/98/092/002 - PROMETAX - 1,5 mg - capsule rigide - confezioni di blister da 56 capsule - via orale;
EU/1/98/092/003 - PROMETAX - 1,5 mg - capsule rigide - confezioni di blister da 112 capsule - via orale;
EU/1/98/092/004 - PROMETAX - 3 mg - capsule rigide - confezioni di blister da 28 capsule - via orale;
EU/1/98/092/005 - PROMETAX - 3 mg - capsule rigide - confezioni di blister da 56 capsule - via orale;
EU/1/98/092/006 - PROMETAX - 3 mg - capsule rigide - confezioni di blister da 112 capsule - via orale;
EU/1/98/092/007 - PROMETAX - 4,5 mg - capsule rigide - confezioni di blister da 28 capsule - via orale;
EU/1/98/092/008 - PROMETAX - 4,5 mg - capsule rigide - confezioni di blister da 56 capsule - via orale;
EU/1/98/092/009 - PROMETAX - 4,5 mg - capsule rigide - confezioni di blister da 112 capsule - via orale;
EU/1/98/092/010 - PROMETAX - 6 mg - capsule rigide - confezioni di blister da 28 capsule - via orale;
EU/1/98/092/011 - PROMETAX - 6 mg - capsule rigide - confezioni di blister da 56 capsule - via orale;
EU/1/98/092/012 - PROMETAX - 6 mg - capsule rigide - confezioni di blister da 112 capsule - via orale.

Titolare A.I.C. Novartis Europharm Limited - Wimblehurst Road - Horsham - West Sussex RH12 4AB - UK.

IL DIRIGENTE GENERALE
DEL DIPARTIMENTO PER LA VALUTAZIONE DEI MEDICINALI E LA FARMACOVIGILANZA

Visto il decreto legislativo n. 29 del 3 febbraio 1993 e le successive modifiche ed integrazioni;

Vista la decisione della Commissione europea del 4 dicembre 1998, n. C(98) 3979, recante l'autorizzazione all'immissione in commercio del medicinale per uso umano «PROMETAX rivastigmina» notificata alla Repubblica italiana il 10 dicembre 1998 e pervenuta a questa amministrazione il 3 febbraio 1999;

Visto il decreto legislativo n. 44 del 18 febbraio 1997 «Attuazione della Direttiva 93/39 CEE che modifica le direttive 65/65, 75/318 e 75/319 CEE;

Visto l'art. 3 della direttiva 65/65 modificata dalla direttiva 93/39 CEE;

Visto il decreto legislativo 30 giugno 1993, n. 266, recante il «Riordinamento del Ministero della sanità a norma dell'art. 1, comma 1, lettera *H)*, della legge 23 ottobre 1992, n. 421», con particolare riferimento all'art. 7;

Vista la legge 24 dicembre 1993, n. 537, concernente «Interventi correttivi di finanza pubblica», con particolare riferimento all'art. 8;

Vista la domanda con la quale la ditta ha chiesto la classificazione ai fini della rimborsabilità;

Visto l'art. 1, comma 41, della legge n. 662 del 23 dicembre 1996 secondo il quale le specialità medicinali autorizzate ai sensi del Regolamento CEE 2309/93 sono cedute dal titolare dell'autorizzazione al Servizio sanitario nazionale ad un prezzo contrattato con il Ministero della sanità, su conforme parere della Commissione unica del farmaco, secondo i criteri stabiliti dal Comitato interministeriale per la programmazione economica (CIPE);

Vista la delibera del Comitato interministeriale per la programmazione economica del 30 gennaio 1997;

Visto il parere espresso in data 9-10 febbraio 1999 con il quale la Commissione unica del farmaco classifica in classe *C* la specialità medicinale Prometax;

Considerato che per la corretta gestione delle varie fasi della distribuzione, alla specialità medicinale «Prometax rivastigmina» debba venir attribuito un numero di identificazione nazionale;

Decreta:

Art. 1.

Alla specialità medicinale Prometax (rivastigmina) - nelle confezioni indicate viene attribuito il seguente numero di identificazione nazionale:

PROMETAX - 1,5 mg - capsule rigide - confezioni di blister da 28 capsule - via orale, n. 034318016/E (in base 10) 10R9Q0 (in base 32);

PROMETAX - 1,5 mg - capsule rigide - confezioni di blister da 56 capsule - via orale, n. 034318028/E (in base 10) 10R9QD (in base 32);

PROMETAX - 1,5 mg - capsule rigide - confezioni di blister da 112 capsule - via orale, n. 034318030/E (in base 10) 10R9QG (in base 32);

PROMETAX - 3 mg - capsule rigide - confezioni di blister da 28 capsule - via orale, n. 034318042/E (in base 10) 10R9QU (in base 32);

PROMETAX - 3 mg - capsule rigide - confezioni di blister da 56 capsule - via orale, n. 034318055/E (in base 10) 10R9R7 (in base 32);

PROMETAX - 3 mg - capsule rigide - confezioni di blister da 112 capsule - via orale, n. 034318067/E (in base 10) 10R9RM (in base 32);

PROMETAX - 4,5 mg - capsule rigide - confezioni di blister da 28 capsule - via orale, n. 034318079/E (in base 10) 10R9RZ (in base 32);

PROMETAX - 4,5 mg - capsule rigide - confezioni di blister da 56 capsule - via orale, n. 034318081/E (in base 10) 10R9S1 (in base 32);

PROMETAX - 4,5 mg - capsule rigide - confezioni di blister da 112 capsule - via orale, n. 034318093/E (in base 10) 10R9SF (in base 32);

PROMETAX - 6 mg - capsule rigide - confezioni di blister da 28 capsule - via orale, n. 034318105/E (in base 10) 10R9ST (in base 32);

PROMETAX - 6 mg - capsule rigide - confezioni di blister da 56 capsule - via orale, n. 034318117/E (in base 10) 10R9T5 (in base 32);

PROMETAX - 6 mg - capsule rigide - confezioni di blister da 112 capsule - via orale, n. 034318129/E (in base 10) 10R9TK (in base 32).

Titolare A.I.C.: Novartis Europharm Limited, Wimblehurst Road, Horsham, West Sussex RH12 4AB, UK.

Art. 2.

La specialità medicinale Prometax rivastigmina è classificata in classe *C*.

Il regime di fornitura della specialità è il seguente:

da vendersi dietro presentazione di ricetta medica non rinnovabile, rilasciata dallo specialista esperto nella gestione della demenza di Alzheimer.

Art. 3.

È fatto obbligo all'azienda interessata di comunicare ogni variazione di prezzo o nuovo prezzo della specialità praticato nei Paesi in cui viene commercializzata e di trasmettere trimestralmente al Ministero della sanità i dati di vendita.

Art. 4.

Il presente decreto, che ha effetto dal giorno della sua pubblicazione nella *Gazzetta Ufficiale* della Repubblica italiana, sarà notificato alla ditta Novartis Europharm Limited, Wimblehurst Road, Horsham, West Sussex RH12 4AB, (UK).

Roma, 17 marzo 1999

Il dirigente generale: MARTINI

DECISIONE DELLA COMMISSIONE

del - 4 -12- 1998

recante autorizzazione all'immissione in commercio
di un medicinale per uso umano

"PROMETAX - rivastigmina"

Il testo in lingua inglese è il solo facente fede

LA COMMISSIONE DELLE COMUNITA EUROPEE

visto il trattato che istituisce la Comunità europea,

visto il regolamento (CEE) n. 2309/93 del Consiglio del 22 luglio 1993, che stabilisce le procedure comunitarie per l'autorizzazione e la vigilanza dei medicinali per uso umano e veterinario e che istituisce un'Agenzia europea di valutazione dei medicinali[1], in particolare l'articolo 10, paragrafi 1 e 2,

vista la domanda presentata da Novartis Europharm Limited, il 8 luglio 1998, in virtù dell'articolo 4 del regolamento succitato, per il medicinale: "PROMETAX - rivastigmina",

visto il parere dell'Agenzia europea di valutazione dei medicinali, formulato dal comitato per le specialità medicinali, il 16 settembre 1998;

considerando che il medicinale "PROMETAX - rivastigmina" è conforme alle prescrizioni delle direttive del Consiglio 65/65/CEE[2], 75/318/CEE[3] e 75/319/CEE[4], modificate da ultimo dalla direttiva 93/39/CEE[5];

considerando che le misure previste dalla presente decisione sono conformi al parere del comitato permanente dei medicinali per uso umano;

HA ADOTTATO LA PRESENTE DECISIONE:

Articolo 1

Si rilascia al medicinale: "PROMETAX - rivastigmina", le cui caratteristiche sono riassunte nell'allegato I della presente decisione, l'autorizzazione di immissione in commercio prevista dall'articolo 3 del regolamento (CEE) n. 2309/93.
Il medicinale viene inserito nel registro comunitario dei medicinali con i numeri

EU/1/98/092/001	PROMETAX - 1,5 mg - capsule rigide - confezioni di blister de 28 capsule - uso orale
EU/1/98/092/002	PROMETAX - 1,5 mg - capsule rigide - confezioni di blister de 56 capsule - uso orale

---

[1] GU L 214 del 24.8.1993, pag. 1.
[2] GU 22 del 9.2.1965, pag. 369/65.
[3] GU L 147 del 9.6.1975, pag.1.
[4] GU L 147 del 9.6.1975, pag. 13.
[5] GU L 214 del 24.8.1993, pag. 22.

EU/1/98/092/003	PROMETAX - 1,5 mg - capsule rigide - confezioni di blister de 112 capsule - uso orale
EU/1/98/092/004	PROMETAX - 3 mg - capsule rigide - confezioni di blister de 28 capsule - uso orale
EU/1/98/092/005	PROMETAX - 3 mg - capsule rigide - confezioni di blister de 56 capsule - uso orale
EU/1/98/092/006	PROMETAX - 3 mg - capsule rigide - confezioni di blister de 112 capsule - uso orale
EU/1/98/092/007	PROMETAX - 4,5 mg - capsule rigide - confezioni di blister de 28 capsule - uso orale
EU/1/98/092/008	PROMETAX - 4,5 mg - capsule rigide - confezioni di blister de 56 capsule - uso orale
EU/1/98/092/009	PROMETAX - 4,5 mg - capsule rigide - confezioni di blister de 112 capsule - uso orale
EU/1/98/092/010	PROMETAX - 6 mg - capsule rigide - confezioni di blister de 28 capsule - uso orale
EU/1/98/092/011	PROMETAX - 6 mg - capsule rigide - confezioni di blister de 56 capsule - uso orale
EU/1/98/092/012	PROMETAX - 6 mg - capsule rigide - confezioni di blister de 112 capsule - uso orale

Articolo 2

L'autorizzazione di immissione in commercio relativa al medicinale di cui all'articolo 1 è subordinata al rispetto del complesso delle condizioni, segnatamente di fabbricazione e/o di importazione, di controllo e di distribuzione, di cui all'allegato II.

Articolo 3

L'etichettatura e il foglietto illustrativo del medicinale di cui all'articolo 1, devono essere conformi alle indicazioni dell'allegato III.

Article 4

The period of validity of the authorization issued shall be five years from the date of notification of this Decision. It shall be renewable under the conditions laid down in Article 13(1) of Regulation (EEC) No 2309/93.

Article 5

This Decision is addressed to Novartis Europharm Limited, Wimblehurst Road, Horsham, West Sussex RH12 4 AB, United Kingdom.

Done at Brussels, - 4 -12- 1998

For the Commission

Hans VAN DEN BROEK

Member of the Commission

ALLEGATO 1
RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

PROMETAX 1,5 mg capsule rigide

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ciascuna capsula contiene rivastigmina idrogeno tartrato pari a 1,5 mg di rivastigmina.

3. FORMA FARMACEUTICA

Capsule rigide.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento sintomatico della demenza di tipo Alzheimer da lieve a moderatamente grave.

Somministrazione: La rivastigmina va somministrata due volte al giorno, a colazione e a cena. Le capsule vanno deglutite intere.

Dose iniziale: 1,5 mg due volte al giorno.

Titolazione del dosaggio: La dose iniziale raccomandata è di 1,5 mg due volte al giorno. Se questa dose risulta ben tollerata per almeno due settimane di trattamento, potrà essere aumentata a 3 mg due volte al giorno. Successivi aumenti a 4,5 e poi a 6 mg due volte al giorno dovranno sempre basarsi sulla buona tollerabilità, per almeno due settimane, della dose in corso di somministrazione.

Se durante il trattamento compaiono effetti avversi (es. nausea, vomito, dolore addominale, perdita dell'appetito) o perdita di peso, questi potrebbero rispondere alla sospensione di una o più dosi del farmaco. In caso di persistenza degli effetti collaterali la dose giornaliera deve essere temporaneamente ridotta alla dose precedente ben tollerata.

Dose di mantenimento: La dose efficace è da 3 a 6 mg due volte al giorno; per raggiungere il massimo beneficio terapeutico i pazienti devono essere mantenuti al più alto dosaggio ben tollerato. La dose massima raccomandata è di 6 mg due volte al giorno.

Il trattamento di mantenimento puo' essere continuato fino a quando sia riscontrabile un beneficio terapeutico. Pertanto il beneficio clinico della rivastigmina deve essere rivalutato regolarmente, in particolare per i pazienti trattati con dosi inferiori a 3 mg due volte al giorno. Quando non sia piu' riscontrabile un effetto terapeutico, si deve prendere in considerazione l'interruzione del trattamento. La risposta individuale alla rivastigmina non è prevedibile.

Non è stato studiato l'effetto terapeutico in studi clinici controllati verso placebo della durata di oltre 6 mesi.

Insufficienza renale e epatica: A causa dell'aumentata esposizione al farmaco, in caso di insufficienza renale o compromissione epatica lieve o moderata, la posologia deve essere accuratamente titolata a seconda della tollerabilita' individuale.

Uso nei bambini
La rivastigmina non deve essere utilizzata nei bambini

4.3 Controindicazioni

L'assunzione di questo medicinale è controindicata nei pazienti con:

- ipersensibilità nota alla rivastigmina, ad altri derivati del carbammato o a qualsiasi altro eccipiente utilizzato nel'- for nulazione.
- grave compromissione della funzionalità epatica, poichè il farmaco non è stato studiato in questa popolazione.

4.4 Speciali avvertenze e opportune precauzioni d'impiego

Il trattamento deve essere iniziato e controllato da un medico esperto nella diagnosi e terapia della demenza di Alzheimer. La diagnosi deve essere effettuata in accordo con le attuali linee guida. La terapia con rivastigmina deve essere iniziata solo se è disponibile un "caregiver" (colui che assiste abitualmente il paziente) che controlli regolarmente l'assunzione del farmaco da parte del paziente.

L'impiego di rivastigmina in pazienti con demenza di tipo Alzheimer di grado severo, o in altri tipi di demenza, o in altri tipi di disturbi della memoria (es. declino cognitivo correlato all'età) non è stato oggetto di studio.

Disturbi gastrointestinali quali nausea e vomito, si possono verificare in modo particolare all'inizio del trattamento e/o in occasione di incrementi posologici. Questi effetti si verificano piu' frequentemente nelle donne. I pazienti con malattia di Alzeheimer tendono a perdere peso. L'uso degli inibitori delle colinesterasi, rivastigmina compresa, è stato associato a perdita di peso in questi pazienti. Durante la terapia il peso corporeo dei pazienti deve essere controllato.

Come con altri colinomimetici si deve prestare attenzione alla somministrazione di rivastigmina in pazienti con sindrome del nodo del seno o disturbi della conduzione (blocco seno-atriale, blocco atrio-ventricolare).

Come altri farmaci colinergici la rivastigmina può provocare un aumento delle secrezioni acide gastriche. Sebbene con l'uso di rivastigmina non si sia verificato un aumento dell'incidenza di ulcera rispetto al placebo, è consigliabile particolare prudenza nel trattamento di pazienti con ulcera gastrica o duodenale in fase attiva o in pazienti predisposti.

Gli inibitori delle colinesterasi devono essere prescritti con cautela a pazienti con anamnesi positiva di asma o broncopneumopatia ostruttiva.

I colinomimetici possono causare o aggravare ostruzioni urinarie e crisi convulsive. Anche se con rivastigmina questi fenomeni non sono stati osservati, si raccomanda cautela nel trattamento di pazienti predisposti a questo tipo di disturbi.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed interazioni di qualsiasi altro genere

Essendo un inibitore della colinesterasi, la rivastigmina può aumentare gli effetti dei miorilassanti di tipo succinilcolinico durante l'anestesia.

Per i suoi effetti farmacodinamici, la rivastigmina non va somministrata in associazione con altri farmaci colinomimetici; essa può interferire con l'attività di farmaci anticolinergici.

In studi su volontari sani nessuna interazione farmacocinetica è stata osservata fra rivastigmina e digossina, warfarin, diazepam o fluoxetina. L'aumento del tempo di protrombina indotto da warfarin non è modificato dalla somministrazione di rivastigmina. Con la somministrazione concomitante di digossina e rivastigmina non sono stati osservati effetti indesiderati sulla conduzione cardiaca.

Considerando il suo metabolismo, appaiono improbabili interazioni farmacometaboliche, sebbene la rivastigmina possa inibire il metabolismo di altri farmaci mediato dalle butirrilcolinesterasi.

4.6 Uso durante la gravidanza e l'allattamento

Gravidanza: Non sono stati osservati effetti sulla fertilità o sullo sviluppo embriofetale in ratti e conigli, ad eccezione delle dosi alle quali si è manifestata tossicità nella madre. In studi peri-postnatali nel ratto, è stato osservato un aumento del tempo di gestazione. La sicurezza della rivastigmina nella gravidanza umana non è stata ancora accertata e pertanto, durante la gravidanza, essa deve essere somministrata solo se il potenziale beneficio giustifica il potenziale rischio per il feto.

Allattamento: Negli animali, la rivastigmina viene escreta nel latte. Non è noto se la rivastigmina sia escreta nel latte umano e quindi le donne trattate con rivastigmina non devono allattare.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchine

La malattia di Alzheimer può causare una graduale perdita della capacità di guidare o compromettere l'abilità di usare macchinari. Inoltre la rivastigmina può indurre vertigini e sonnolenza, soprattutto all'inizio del trattamento o in concomitanza con l'aumento della dose.

Quindi la capacità dei pazienti Alzheimer trattati con rivastigmina di continuare a guidare o utilizzare macchine complesse deve essere abitualmente valutata dal medico curante.

4.8 Effetti indesiderati

Gli effetti avversi più frequenti (incidenza ≥ 5% e due volte superiore a quella del placebo) sono astenia, anoressia, vertigini, nausea, sonnolenza e vomito. Le donne sono risultate maggiormente sensibili a nausea, vomito, perdita dell'appetito e perdita di peso.

Altri frequenti effetti avversi (incidenza ≥ 5% e ≥ placebo) sono stati dolore addominale, traumi accidentali, agitazione, confusione, depressione, diarrea, dispepsia, cefalea, insonnia, infezioni delle vie respiratorie superiori e infezioni delle vie urinarie.

Altri effetti avversi comuni sono stati: aumentata sudorazione, malessere, perdita di peso e tremore.

Sono stati osservati rari casi di angina pectoris, emorragia gastrointestinale e sincope.

Non sono state osservate apprezzabili anomalie dei valori di laboratorio.

4.9 Sovradosaggio

Sintomi: La maggior parte degli episodi di sovradosaggio accidentale sono stati asintomatici e quasi tutti i pazienti interessati hanno proseguito il trattamento con rivastigmina. Nei casi di sovradosaggio sintomatico si sono osservati: nausea, vomito, diarrea. Nella maggior parte di questi pazienti non è stato necessario un intervento terapeutico. Si è verificato un caso di ingestione di 46 mg; dopo un trattamento conservativo il paziente si è completamente ripreso in 24 ore.

Trattamento: Poiché la rivastigmina ha una emivita plasmatica di circa 1 ora e la durata dell'inibizione dell'acetilcolinesterasi è di circa 9 ore, in caso di sovradosaggio asintomatico si raccomanda di non somministrare altre dosi di rivastigmina nelle successive 24 ore. Nei casi di sovradosaggio accompagnati da nausea e vomito gravi, si deve prendere in considerazione l'uso di antiemetici. In caso di comparsa di altra sintomatologia, si dovrà predisporre un opportuno trattamento sintomatico.

Nei casi di grave sovradosaggio si può utilizzare atropina. Si raccomanda una dose iniziale di 0,03 mg/kg per via intravenosa di solfato di atropina, con successivi adeguamenti posologici conformemente alla risposta clinica. È sconsigliato l'uso di scopolamina come antidoto.

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Gruppo farmacoterapeutico: Inibitore dell'acetilcolinesterasi, codice ATC: N07AA

La rivastigmina è un inibitore dell'acetilcolinesterasi di tipo carbamidico, che facilita la neurotrasmissione colinergica rallentando l'inattivazione della acetilcolina rilasciata dai neuroni colinergici funzionalmente integri. La rivastigmina può quindi esercitare un miglioramento dei deficit cognitivi a mediazione colinergica associati alla malattia di Alzheimer.

La rivastigmina interagisce con il suo enzima bersaglio formando un complesso a legame covalente che inattiva temporaneamente l'enzima. Nell'uomo, una dose orale di 3 mg riduce l'attività dell'acetilcolinesterasi a livello del liquido cerebrospinale di circa il 40% nella prima ora e mezza dalla somministrazione. L'attività dell'enzima ritorna ai livelli basali dopo circa 9 ore dal raggiungimento dell'effetto inibitorio massimo. Nei pazienti con malattia di tipo Alzheimer, l'inibizione dell'acetilcolinesterasi a livello del liquido cerebrospinale ad opera della rivastigmina è risultata dipendente dalla dose fino a 6 mg somministrata due volte al giorno, che è stata la massima dose testata.

Studi clinici

La valutazione dell'efficacia di rivastigmina è stata effettuata mediante l'uso di tre strumenti di valutazione indipendenti e dominio specifici, verificati ad intervalli regolari durante periodi di trattamento della durata di 6 mesi. Questi stumenti sono la ADAS-Cog (una valutazione della capacità cognitiva), la CIBIC-Plus (una valutazione globale del paziente da parte del medico considerando quanto riportato anche dal "caregiver"), e la PDS (una valutazione effettuata dal "caregiver" delle normali attività quotidiane quali l'igiene personale, la capacità di alimentarsi, di vestirsi, di effettuare faccende domestiche, di fare acquisti, il mantenimento della capacità di orientarsi nell'ambiente circostante come pure il coinvolgimento in attività relative alla gestione del denaro, ecc.).

I risultati dei pazienti con risposta clinicamente significativa, emersi dall'analisi combinata di due degli studi, a dose flessibile, su tre studi pivotal multicentrici della durata di 26 settimane, condotti in pazienti affetti da demenza di tipo Alzheimer di grado lieve o moderatamente grave sono indicati nella Tabella 1, riportata piu' oltre. In questi studi era stato definito a priori quale miglioramento rilevante dal punto di vista clinico un miglioramento di almeno 4 punti della ADAS-Cog, un miglioramento della CIBIC-Plus o un miglioramento di almeno il 10 % della PDS.

Viene inoltre fornita, nella stessa tabella, una definizione a posteriori della risposta. La definizione secondaria della risposta richiedeva un miglioramento di 4 punti o piu' della ADAS-Cog, con nessun peggioramento della CIBIC-Plus e della PDS. La dose media nei responders del gruppo 6-12 mg, corrispondente a questa definizione, era di 9,3 mg. È importante notare che le scale utilizzate in questa indicazione variano, e il confronto diretto dei risultati per agenti terapeutici differenti non è valido.

Tabella 1

	Pazienti con risposta clinicamente significativa (%)			
	Intent to Treat		**Ultima osservazione effettuata**	
Misurazione della risposta	**Rivastigmina 6-12 mg N=473**	**Placebo N=472**	**Rivastigmina 6-12 mg N=379**	**Placebo N=444**
ADAS-Cog: miglioramento di almeno 4 punti	21***	12	25***	12
CIBIC-Plus:miglioramento	29***	18	32***	19
PDS: miglioramento di almeno il 10%	26***	17	30***	18
Miglioramento di almeno 4 punti della ADAS-Cog senza peggioramento della CIBIC-Plus e della PDS	10*	6	12**	6

* $p<0.05$, **<0.01, ***$p<0.001$

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento: La rivastigmina viene assorbita in modo rapido e completo. Il picco delle concentrazioni nel plasma viene raggiunto entro 1 ora circa. Come conseguenza dell'interazione tra il farmaco ed il suo enzima bersaglio, l'aumento della biodisponibilità è circa 1,5 volte superiore rispetto a quello atteso con l'aumento della dose. Alla dose di 3 mg la biodisponibilità assoluta risulta del 36% ± 13% circa. L'assunzione di rivastigmina con il cibo ritarda l'assorbimento (t_{max}) di 90', riduce i valori di C_{max} ed aumenta l'AUC di circa il 30%.

Distribuzione: La rivastigmina ha un debole legame con le proteine plasmatiche (40% circa). Attraversa rapidamente la barriera emato-encefalica e ha un volume apparente di distribuzione compreso tra 1,8 e 2,7 l/kg.

Metabolismo: La rivastigmina viene metabolizzata in modo rapido ed esteso (emivita plasmatica di circa 1 ora) nel metabolita decarbamilato, principalmente per idrolisi da parte della colinesterasi. In vitro, questo metabolita mostra un trascurabile effetto di inibizione dell'acetilcolinesterasi (<10%). In base agli studi in vitro e sugli animali, i principali isoenzimi del citocromo P450 sono coinvolti in misura trascurabile nel metabolismo della rivastigmina. Dopo somministrazione intravenosa di 0,2 mg la clearance totale plasmatica di rivastigmina è di circa 130 l/h e si riduce a 70 l/h dopo somministrazione intravenosa di 2,7 mg.

Escrezione: Non è stata rilevata la rivastigmina immodificata nell'urina; l'escrezione renale dei metaboliti rappresenta la principale via di eliminazione. Dopo la somministrazione di ^{14}C-rivastigmina, l'eliminazione renale è risultata rapida e praticamente completa (> 90%) nelle 24 ore. Meno dell'1% della dose somministrata viene escreto nelle feci. Non si evidenzia alcun accumulo di rivastigmina o del metabolita decarbamilato in pazienti con malattia di tipo Alzheimer.

Soggetti anziani: Sebbene la biodisponibilità della rivastigmina sia maggiore nei soggetti anziani rispetto a volontari sani giovani, gli studi condotti su pazienti Alzheimer di età compresa fra 50 e 92 anni non hanno segnalato nessuna modifica della biodisponibilità con l'età.

Soggetti con compromissione della funzionalità epatica: I valori di C_{max} e AUC della rivastigmina sono ripettivamente del 60% circa e più di due volte superiori nei soggetti con compromissione epatica da lieve a moderata rispetto ai soggetti sani.

Soggetti con insufficienza renale: I valori di C_{max} e AUC della rivastigmina sono più di due volte superiori nei soggetti con insufficienza renale moderata rispetto ai soggetti sani: tuttavia i valori di C_{max} e AUC della rivastigmina in soggetti con insufficienza renale grave non sono modificati.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Studi di tossicità a dosi ripetutecondotti su ratti, topi, cani hanno dimostrato effetti attribuibili soltanto ad un'eccessiva azione farmacologica. Non è stata osservata alcuna tossicità per gli organi bersaglio. A causa della sensibilità dei modelli animali usati non sono stati raggiunti margini di sicurezza relativi all'esposizione nell'uomo.

La rivastigmina è risultata priva di attività mutagena in una batteria standard di tests *in vitro* e *in vivo*, ad eccezione di un test di aberrazione cromosomica in linfociti periferici umani alla dose di 10^4 volte la massima dose somministrata in clinica. Il test del micronucleo *in vivo* è risultato negativo.

Non è emersa alcuna evidenza di carcinogenicità negli studi in topi, ratti alla dose massima tollerata, sebbene l'esposizione alla rivastigmina e ai suoi metaboliti sia stata inferiore rispetto all'esposizione nell'uomo. Se rapportata alla superficie corporea, l'esposizione alla rivastigmina ed ai suoi metaboliti è risultata approssimativamente equivalente alla dose massima giornaliera consigliata nell'uomo di 12 mg ; tuttavia, in confronto alla dose massima nell'uomo, nell'animale è stato raggiunto un valore multiplo di circa 6 volte.

Negli animali la rivastigmina attraversa la placenta ed è escreta nel latte. Studi per via orale in ratte e coniglie gravide non hanno fornito indicazioni sul potenziale teratogenico della rivastigmina.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Gelatina; magnesio stearato; metilidrossipropilcellulosa; cellulosa microcristallina; silice precipitata; ossido di ferro giallo (E 172); ossido di ferro rosso (E 172); titanio biossido (E 171).

6.2 Incompatibilità

Non pertinente

6.3 Periodo di validità

24 mesi

6.4 Speciali precauzioni per la conservazione

Conservare a temperatura inferiore a 30 °C.

6.5 Natura e contenuto della confezione

Blister da 14 capsule; vassoio PVC trasparente con un foglio di copertura azzurro. Ogni scatola contiene 2, 4 o 8 blister.

6.6 Istruzioni per l'impiego e la manipolazione, e per l'eliminazione del medicinale non utilizzato o dei rifiuti derivati da tale medicinale (se necessario)

Non pertinente

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex RH12 5AB
REGNO UNITO

8. NUMERO DI ISCRIZIONE NEL REGISTRO COMUNITARIO DEI MEDICINALI

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE / RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

PROMETAX 3 mg capsule rigide

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ciascuna capsula contiene rivastigmina idrogeno tartrato pari a 3 mg di rivastigmina.

3. FORMA FARMACEUTICA

Capsule rigide.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento sintomatico della demenza di tipo Alzheimer da lieve a moderatamente grave.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Somministrazione: La rivastigmina va somministrata due volte al giorno, a colazione e a cena. Le capsule vanno deglutite intere.

Dose iniziale: 1,5 mg due volte al giorno.

Titolazione del dosaggio: La dose iniziale raccomandata è di 1,5 mg due volte al giorno. Se questa dose risulta ben tollerata per almeno due settimane di trattamento, potrà essere aumentata a 3 mg due volte al giorno. Successivi aumenti a 4,5 e poi a 6 mg due volte al giorno dovranno sempre basarsi sulla buona tollerabilità, per almeno due settimane, della dose in corso di somministrazione.

Se durante il trattamento compaiono effetti avversi (es. nausea, vomito, dolore addominale, perdita dell'appetito) o perdita di peso, questi potrebbero rispondere alla sospensione di una o più dosi del farmaco. In caso di persistenza degli effetti collaterali la dose giornaliera deve essere temporaneamente ridotta alla dose precedente ben tollerata.

Dose di mantenimento: La dose efficace è da 3 a 6 mg due volte al giorno; per raggiungere il massimo beneficio terapeutico i pazienti devono essere mantenuti al più alto dosaggio ben tollerato. La dose massima raccomandata è di 6 mg due volte al giorno.

Il trattamento di mantenimento puo' essere continuato fino a quando sia riscontrabile un beneficio terapeutico. Pertanto il beneficio clinico della rivastigmina deve essere rivalutato regolarmente, in particolare per i pazienti trattati con dosi inferiori a 3 mg due volte al giorno. Quando non sia piu' riscontrabile un effetto terapeutico, si deve prendere in considerazione l'interruzione del trattamento. La risposta individuale alla rivastigmina non è prevedibile.

Non è stato studiato l'effetto terapeutico in studi clinici controllati verso placebo della durata di oltre 6 mesi.

Insufficienza renale e epatica: A causa dell'aumentata esposizione al farmaco, in caso di insufficienza renale o compromissione epatica lieve o moderata, la posologia deve essere accuratamente titolata a seconda della tollerabilita' individuale.

Uso nei bambini
La rivastigmina non deve essere utilizzata nei bambini

4.3 Controindicazioni

L'assunzione di questo medicinale è controindicata nei pazienti con:

- ipersensibilità nota alla rivastigmina, ad altri derivati del carbammato o a qualsiasi altro eccipiente utilizzato nella formulazione.
- grave compromissione della funzionalità epatica, poichè il farmaco non è stato studiato in questa popolazione.

4.4 Speciali avvertenze e opportune precauzioni d'impiego

Il trattamento deve essere iniziato e controllato da un medico esperto nella diagnosi e terapia della demenza di Alzheimer. La diagnosi deve essere effettuata in accordo con le attuali linee guida. La terapia con rivastigmina deve essere iniziata solo se è disponibile un "caregiver" (colui che assiste abitualmente il paziente) che controlli regolarmente l'assunzione del farmaco da parte del paziente.

L'impiego di rivastigmina in pazienti con demenza di tipo Alzheimer di grado severo, o in altri tipi di demenza, o in altri tipi di disturbi della memoria (es. declino cognitivo correlato all'età) non è stato oggetto di studio.

Disturbi gastrointestinali quali nausea e vomito, si possono verificare in modo particolare all'inizio del trattamento e/o in occasione di incrementi posologici. Questi effetti si verificano piu' frequentemente nelle donne. I pazienti con malattia di Alzeheimer tendono a perdere peso. L'uso degli inibitori delle colinesterasi, rivastigmina compresa, è stato associato a perdita di peso in questi pazienti. Durante la terapia il peso corporeo dei pazienti deve essere controllato.

Come con altri colinomimetici si deve prestare attenzione alla somministrazione di rivastigmina in pazienti con sindrome del nodo del seno o disturbi della conduzione (blocco seno-atriale, blocco atrio-ventricolare).

Come altri farmaci colinergici la rivastigmina può provocare un aumento delle secrezioni acide gastriche. Sebbene con l'uso di rivastigmina non si sia verificato un aumento dell'incidenza di ulcera rispetto al placebo, è consigliabile particolare prudenza nel trattamento di pazienti con ulcera gastrica o duodenale in fase attiva o in pazienti predisposti.

Gli inibitori delle colinesterasi devono essere prescritti con cautela a pazienti con anamnesi positiva di asma o broncopneumopatia ostruttiva.

I colinomimetici possono causare o aggravare ostruzioni urinarie e crisi convulsive. Anche se con rivastigmina questi fenomeni non sono stati osservati, si raccomanda cautela nel trattamento di pazienti predisposti a questo tipo di disturbi.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed interazioni di qualsiasi altro genere

Essendo un inibitore della colinesterasi, la rivastigmina può aumentare gli effetti dei miorilassanti di tipo succinilcolinico durante l'anestesia.

Per i suoi effetti farmacodinamici, la rivastigmina non va somministrata in associazione con altri farmaci colinomimetici; essa può interferire con l'attività di farmaci anticolinergici.

In studi su volontari sani nessuna interazione farmacocinetica è stata osservata fra rivastigmina e digossina, warfarin, diazepam o fluoxetina. L'aumento del tempo di protrombina indotto da warfarin non è modificato dalla somministrazione di rivastigmina. Con la somministrazione concomitante di digossina e rivastigmina non sono stati osservati effetti indesiderati sulla conduzione cardiaca.

Considerando il suo metabolismo, appaiono improbabili interazioni farmacometaboliche, sebbene la rivastigmina possa inibire il metabolismo di altri farmaci mediato dalle butirrilcolinesterasi.

4.6 Uso durante la gravidanza e l'allattamento

Gravidanza: Non sono stati osservati effetti sulla fertilità o sullo sviluppo embriofetale in ratti e conigli, ad eccezione delle dosi alle quali si è manifestata tossicità nella madre. In studi peri-postnatali nel ratto, è stato osservato un aumento del tempo di gestazione. La sicurezza del 1 rivastigmina nella gravidanza umana non è stata ancora accertata e pertanto, durante la gravidanza, essa deve essere somministrata solo se il potenziale beneficio giustifica il potenziale rischio per il feto.

Allattamento: Negli animali, la rivastigmina viene escreta nel latte. Non è noto se la rivastigmina sia escreta nel latte umano e quindi le donne trattate con rivastigmina non devono allattare.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchine

La malattia di Alzheimer può causare una graduale perdita della capacità di guidare o compromettere l'abilità di usare macchinari. Inoltre la rivastigmina può indurre vertigini e sonnolenza, soprattutto all'inizio del trattamento o in concomitanza con l'aumento della dose.

Quindi la capacità dei pazienti Alzheimer trattati con rivastigmina di continuare a guidare o utilizzare macchine complesse deve essere abitualmente valutata dal medico curante.

4.8 Effetti indesiderati

Gli effetti avversi più frequenti (incidenza $\geq$ 5% e due volte superiore a quella del placebo) sono astenia, anoressia, vertigini, nausea, sonnolenza e vomito. Le donne sono risultate maggiormente sensibili a nausea, vomito, perdita dell'appetito e perdita di peso.

Altri frequenti effetti avversi (incidenza $\geq$ 5% e $\geq$ placebo) sono stati dolore addominale, traumi accidentali, agitazione, confusione, depressione, diarrea, dispepsia, cefalea, insonnia, infezioni delle vie respiratorie superiori e infezioni delle vie urinarie.

Altri effetti avversi comuni sono stati: aumentata sudorazione, malessere, perdita di peso e tremore.

Sono stati osservati rari casi di angina pectoris, emorragia gastrointestinale e sincope.

Non sono state osservate apprezzabili anomalie dei valori di laboratorio.

4.9 Sovradosaggio

Sintomi: La maggior parte degli episodi di sovradosaggio accidentale sono stati asintomatici e quasi tutti i pazienti interessati hanno proseguito il trattamento con rivastigmina. Nei casi di sovradosaggio sintomatico si sono osservati: nausea, vomito, diarrea. Nella maggior parte di questi pazienti non è stato necessario un intervento terapeutico. Si è verificato un caso di ingestione di 46 mg; dopo un trattamento conservativo il paziente si è completamente ripreso in 24 ore.

Trattamento: Poiché la rivastigmina ha una emivita plasmatica di circa 1 ora e la durata dell'inibizione dell'acetilcolinesterasi è di circa 9 ore, in caso di sovradosaggio asintomatico si raccomanda di non somministrare altre dosi di rivastigmina nelle successive 24 ore. Nei casi di sovradosaggio accompagnati da nausea e vomito gravi, si deve prendere in considerazione l'uso di antiemetici. In caso di comparsa di altra sintomatologia, si dovrà predisporre un opportuno trattamento sintomatico.

Nei casi di grave sovradosaggio si può utilizzare atropina. Si raccomanda una dose iniziale di 0,03 mg/kg per via intravenosa di solfato di atropina, con successivi adeguamenti posologici conformemente alla risposta clinica. È sconsigliato l'uso di scopolamina come antidoto.

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Gruppo farmacoterapeutico: Inibitore dell'acetilcolinesterasi, codice ATC: N07AA

La rivastigmina è un inibitore dell'acetilcolinesterasi di tipo carbamidico, che facilita la neurotrasmissione colinergica rallentando l'inattivazione della acetilcolina rilasciata dai neuroni colinergici funzionalmente integri. La rivastigmina può quindi esercitare un effetto miglioramento dei deficit cognitivi a mediazione colinergica associati alla malattia di Alzheimer.

La rivastigmina interagisce con il suo enzima bersaglio formando un complesso a legame covalente che inattiva temporaneamente l'enzima. Nell'uomo, una dose orale di 3 mg riduce l'attività dell'acetilcolinesterasi a livello del liquido cerebrospinale di circa il 40% nella prima ora e mezza dalla somministrazione. L'attività dell'enzima ritorna ai livelli basali dopo circa 9 ore dal raggiungimento dell'effetto inibitorio massimo. Nei pazienti con malattia di tipo Alzheimer, l'inibizione dell'acetilcolinesterasi a livello del liquido cerebrospinale ad opera della rivastigmina è risultata dipendente dalla dose fino a 6 mg somministrata due volte al giorno, che è stata la massima dose testata.

Studi clinici

La valutazione dell'efficacia di rivastigmina è stata effettuata mediante l'uso di tre strumenti di valutazione indipendenti e domino specifici, verificati ad intervalli regolari durante periodi di trattamento della durata di 6 mesi. Questi strumenti sono la ADAS-Cog (una valutazione della capacità cognitiva), la CIBIC-Plus (una valutazione globale del paziente da parte del medico considerando quanto riportato anche dal "caregiver"), e la PDS (una valutazione effettuata dal "caregiver" delle normali attività quotidiane quali l'igiene personale, la capacità di alimentarsi, di vestirsi, di effettuare faccende domestiche, di fare acquisti, il mantenimento della capacità di orientarsi nell'ambiente circostante come pure il coinvolgimento in attività relative alla gestione del denaro, ecc.).

I risultati dei pazienti con risposta clinicamente significativa, emersi dall'analisi combinata di due degli studi, a dose flessibile, su tre studi pivotal multicentrici della durata di 26 settimane, condotti in pazienti affetti da demenza di tipo Alzheimer di grado lieve o moderatamente grave sono indicati nella Tabella 1, riportata piu' oltre. In questi studi era stato definito a priori quale miglioramento rilevante dal punto di vista clinico un miglioramento di almeno 4 punti della ADAS-Cog, un miglioramento della CIBIC-Plus o un miglioramento di almeno il 10 % della PDS.

Viene inoltre fornita, nella stessa tabella, una definizione a posteriori della risposta. La definizione secondaria della risposta richiedeva un miglioramento di 4 punti o piu' della ADAS-Cog, con nessun peggioramento della CIBIC-Plus e della PDS. La dose media nei responders del gruppo 6-12 mg, corrispondente a questa definizione, era di 9,3 mg. È importante notare che le scale utilizzate in questa indicazione variano, e il confronto diretto dei risultati per agenti terapeutici differenti non è valido.

Tabella 1

	Pazienti con risposta clinicamente significativa (%)			
	Intent to Treat		**Ultima osservazione effettuata**	
Misurazione della risposta	**Rivastigmina 6-12 mg N=473**	**Placebo N=472**	**Rivastigmina 6-12 mg N=379**	**Placebo N=444**
ADAS-Cog: miglioramento di almeno 4 punti	21***	12	25***	12
CIBIC-Plus:miglioramento	29***	18	32***	19
PDS: miglioramento di almeno il 10%	26***	17	30***	18
Miglioramento di almeno 4 punti della ADAS-Cog senza peggioramento della CIBIC-Plus e della PDS	10*	6	12**	6

* $p<0.05$, **<0.01, ***$p<0.001$

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento: La rivastigmina viene assorbita in modo rapido e completo. Il picco delle concentrazioni nel plasma viene raggiunto entro 1 ora circa. Come conseguenza dell'interazione tra il farmaco ed il suo enzima bersaglio, l'aumento della biodisponibilità è circa 1,5 volte superiore rispetto a quello atteso con l'aumento della dose. Alla dose di 3 mg la biodisponibilità assoluta risulta del 36% ± 13% circa. L'assunzione di rivastigmina con il cibo ritarda l'assorbimento (t_{max}) di 90', riduce i valori di C_{max} ed aumenta l'AUC di circa il 30%.

Distribuzione: La rivastigmina ha un debole legame con le proteine plasmatiche (40% circa). Attraversa rapidamente la barriera emato-encefalica e ha un volume apparente di distribuzione compreso tra 1,8 e 2,7 l/kg.

Metabolismo: La rivastigmina viene metabolizzata in modo rapido ed esteso (emivita plasmatica di circa 1 ora) nel metabolita decarbamilato, principalmente per idrolisi da parte della colinesterasi. In vitro, questo metabolita mostra un trascurabile effetto di inibizione dell'acetilcolinesterasi (<10%). In base agli studi in vitro e sugli animali, i principali isoenzimi del citocromo P450 sono coinvolti in misura trascurabile nel metabolismo della rivastigmina. Dopo somministrazione intravenosa di 0,2 mg la clearance totale plasmatica di rivastigmina è di circa 130 l/h e si riduce a 70 l/h dopo somministrazione intravenosa di 2,7 mg.

Escrezione: Non è stata rilevata la rivastigmina immodificata nell'urina; l'escrezione renale dei metaboliti rappresenta la principale via di eliminazione. Dopo la somministrazione di ^{14}C-rivastigmina, l'eliminazione renale è risultata rapida e praticamente completa (> 90%) nelle 24 ore. Meno dell'1% della dose somministrata viene escreto nelle feci. Non si evidenzia alcun accumulo di rivastigmina o del metabolita decarbamilato in pazienti con malattia di tipo Alzheimer.

Soggetti anziani: Sebbene la biodisponibilità della rivastigmina sia maggiore nei soggetti anziani rispetto a volontari sani giovani, gli studi condotti su pazienti Alzheimer di età compresa fra 50 e 92 anni non hanno segnalato nessuna modifica della biodisponibilità con l'età.

Soggetti con compromissione della funzionalità epatica: I valori di C_{max} e AUC della rivastigmina sono ripettivamente del 60% circa e più di due volte superiori nei soggetti con compromissione epatica da lieve a moderata rispetto ai soggetti sani.

Soggetti con insufficienza renale: I valori di C_{max} e AUC della rivastigmina sono più di due volte superiori nei soggetti con insufficienza renale moderata rispetto ai soggetti sani: tuttavia i valori di C_{max} e AUC della rivastigmina in soggetti con insufficienza renale grave non sono modificati.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Studi di tossicità a dosi ripetutecondotti su ratti, topi, cani hanno dimostrato effetti attribuibili soltanto ad un'eccessiva azione farmacologica. Non è stata osservata alcuna tossicità per gli organi bersaglio. A causa della sensibilità dei modelli animali usati non sono stati raggiunti margini di sicurezza relativi all'esposizione nell'uomo.

La rivastigmina è risultata priva di attività mutagena in una batteria standard di tests *in vitro* e *in vivo*, ad eccezione di un test di aberrazione cromosomica in linfociti periferici umani alla dose di 10^4 volte la massima dose somministrata in clinica. Il test del micronucleo *in vivo* è risultato negativo.

Non è emersa alcuna evidenza di carcinogenicità negli studi in topi, ratti alla dose massima tollerata, sebbene l'esposizione alla rivastigmina e ai suoi metaboliti sia stata inferiore rispetto all'esposizione nell'uomo. Se rapportata alla superficie corporea, l'esposizione alla rivastigmina ed ai suoi metaboliti è risultata approssimativamente equivalente alla dose massima giornaliera consigliata nell'uomo di 12 mg ; tuttavia, in confronto alla dose massima nell'uomo, nell'animale è stato raggiunto un valore multiplo di circa 6 volte.

Negli animali la rivastigmina attraversa la placenta ed è escreta nel latte. Studi per via orale in ratte e coniglie gravide non hanno fornito indicazioni sul potenziale teratogenico della rivastigmina.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Gelatina; magnesio stearato; metilidrossipropilcellulosa; cellulosa microcristallina; silice precipitata; ossido di ferro giallo (E 172); ossido di ferro rosso (E 172); titanio biossido (E 171).

6.2 Incompatibilità

Non pertinente

6.3 Periodo di validità

24 mesi

6.4 Speciali precauzioni per la conservazione

Conservare a temperatura inferiore a 30 °C.

6.5 Natura e contenuto della confezione

Blister da 14 capsule; vassoio PVC trasparente con un foglio di copertura azzurro. Ogni scatola contiene 2, 4 o 8 blister.

6.6 Istruzioni per l'impiego e la manipolazione, e per l'eliminazione del medicinale non utilizzato o dei rifiuti derivati da tale medicinale (se necessario)

Non pertinente

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex RH12 5AB
REGNO UNITO

8. NUMERO DI ISCRIZIONE NEL REGISTRO COMUNITARIO DEI MEDICINALI

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE / RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

PROMETAX 4,5 mg capsule rigide

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ciascuna capsula contiene rivastigmina idrogeno tartrato pari a 4,5 mg di rivastigmina.

3. FORMA FARMACEUTICA

Capsule rigide.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento sintomatico della demenza di tipo Alzheimer da lieve a moderatamente grave.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Somministrazione: La rivastigmina va somministrata due volte al giorno, a colazione e a cena. Le capsule vanno deglutite intere.

Dose iniziale: 1,5 mg due volte al giorno.

Titolazione del dosaggio: La dose iniziale raccomandata è di 1,5 mg due volte al giorno. Se questa dose risulta ben tollerata per almeno due settimane di trattamento, potrà essere aumentata a 3 mg due volte al giorno. Successivi aumenti a 4,5 e poi a 6 mg due volte al giorno dovranno sempre basarsi sulla buona tollerabilità, per almeno due settimane, della dose in corso di somministrazione.

Se durante il trattamento compaiono effetti avversi (es. nausea, vomito, dolore addominale, perdita dell'appetito) o perdita di peso, questi potrebbero rispondere alla sospensione di una o più dosi del farmaco. In caso di persistenza degli effetti collaterali la dose giornaliera deve essere temporaneamente ridotta alla dose precedente ben tollerata.

Dose di mantenimento: La dose efficace è da 3 a 6 mg due volte al giorno; per raggiungere il massimo beneficio terapeutico i pazienti devono essere mantenuti al più alto dosaggio ben tollerato. La dose massima raccomandata è di 6 mg due volte al giorno.

Il trattamento di mantenimento puo' essere continuato fino a quando sia riscontrabile un beneficio terapeutico. Pertanto il beneficio clinico della rivastigmina deve essere rivalutato regolarmente, in particolare per i pazienti trattati con dosi inferiori a 3 mg due volte al giorno. Quando non sia piu' riscontrabile un effetto terapeutico, si deve prendere in considerazione l'interruzione del trattamento. La risposta individuale alla rivastigmina non è prevedibile.

Non è stato studiato l'effetto terapeutico in studi clinici controllati verso placebo della durata di oltre 6 mesi.

Insufficienza renale e epatica: A causa dell'aumentata esposizione al farmaco, in caso di insufficienza renale o compromissione epatica lieve o moderata, la posologia deve essere accuratamente titolata a seconda della tollerabilita' individuale.

Uso nei bambini
La rivastigmina non deve essere utilizzata nei bambini

4.3 Controindicazioni

L'assunzione di questo medicinale è controindicata nei pazienti con:

- ipersensibilità nota alla rivastigmina, ad altri derivati del carbammato o a qualsiasi altro eccipiente utilizzato nella formulazione.
- grave compromissione della funzionalità epatica, poichè il farmaco non è stato studiato in questa popolazione.

4.4 Speciali avvertenze e opportune precauzioni d'impiego

Il trattamento deve essere iniziato e controllato da un medico esperto nella diagnosi e terapia della demenza di Alzheimer. La diagnosi deve essere effettuata in accordo con le attuali linee guida. La terapia con rivastigmina deve essere iniziata solo se è disponibile un "caregiver" (colui che assiste abitualmente il paziente) che controlli regolarmente l'assunzione del farmaco da parte del paziente.

L'impiego di rivastigmina in pazienti con demenza di tipo Alzheimer di grado severo, o in altri tipi di demenza, o in altri tipi di disturbi della memoria (es. declino cognitivo correlato all'età) non è stato oggetto di studio.

Disturbi gastrointestinali quali nausea e vomito, si possono verificare in modo particolare all'inizio del trattamento e/o in occasione di incrementi posologici. Questi effetti si verificano piu' frequentemente nelle donne. I pazienti con malattia di Alzeheimer tendono a perdere peso. L'uso degli inibitori delle colinesterasi, rivastigmina compresa, è stato associato a perdita di peso in questi pazienti. Durante la terapia il peso corporeo dei pazienti deve essere controllato.

Come con altri colinomimetici si deve prestare attenzione alla somministrazione di rivastigmina in pazienti con sindrome del nodo del seno o disturbi della conduzione (blocco seno-atriale, blocco atrio-ventricolare).

Come altri farmaci colinergici la rivastigmina può provocare un aumento delle secrezioni acide gastriche. Sebbene con l'uso di rivastigmina non si sia verificato un aumento dell'incidenza di ulcera rispetto al placebo, è consigliabile particolare prudenza nel trattamento di pazienti con ulcera gastrica o duodenale in fase attiva o in pazienti predisposti.

Gli inibitori delle colinesterasi devono essere prescritti con cautela a pazienti con anamnesi positiva di asma o broncopneumopatia ostruttiva.

I colinomimetici possono causare o aggravare ostruzioni urinarie e crisi convulsive. Anche se con rivastigmina questi fenomeni non sono stati osservati, si raccomanda cautela nel trattamento di pazienti predisposti a questo tipo di disturbi.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed interazioni di qualsiasi altro genere

Essendo un inibitore della colinesterasi, la rivastigmina può aumentare gli effetti dei miorilassanti di tipo succinilcolinico durante l'anestesia.

Per i suoi effetti farmacodinamici, la rivastigmina non va somministrata in associazione con altri farmaci colinomimetici; essa può interferire con l'attività di farmaci anticolinergici.

In studi su volontari sani nessuna interazione farmacocinetica è stata osservata fra rivastigmina e digossina, warfarin, diazepam o fluoxetina. L'aumento del tempo di protrombina indotto da warfarin non è modificato dalla somministrazione di rivastigmina. Con la somministrazione concomitante di digossina e rivastigmina non sono stati osservati effetti indesiderati sulla conduzione cardiaca.

Considerando il suo metabolismo, appaiono improbabili interazioni farmacometaboliche, sebbene la rivastigmina possa inibire il metabolismo di altri farmaci mediato dalle butirrilcolinesterasi.

4.6 Uso durante la gravidanza e l'allattamento

Gravidanza: Non sono stati osservati effetti sulla fertilità o sullo sviluppo embriofetale in ratti e conigli, ad eccezione delle dosi alle quali si è manifestata tossicità nella madre. In studi peri-postnatali nel ratto, è stato osservato un aumento del tempo di gestazione. La sicurezza della rivastigmina nella gravidanza umana non è stata ancora accertata e pertanto, durante la gravidanza, essa deve essere somministrata solo se il potenziale beneficio giustifica il potenziale rischio per il feto.

Allattamento: Negli animali, la rivastigmina viene escreta nel latte. Non è noto se la rivastigmina sia escreta nel latte umano e quindi le donne trattate con rivastigmina non devono allattare.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchine

La malattia di Alzheimer può causare una graduale perdita della capacità di guidare o compromettere l'abilità di usare macchinari. Inoltre la rivastigmina può indurre vertigini e sonnolenza, soprattutto all'inizio del trattamento o in concomitanza con l'aumento della dose.

Quindi la capacità dei pazienti Alzheimer trattati con rivastigmina di continuare a guidare o utilizzare macchine complesse deve essere abitualmente valutata dal medico curante.

4.8 Effetti indesiderati

Gli effetti avversi più frequenti (incidenza $\geq$ 5% e due volte superiore a quella del placebo) sono astenia, anoressia, vertigini, nausea, sonnolenza e vomito. Le donne sono risultate maggiormente sensibili a nausea, vomito, perdita dell'appetito e perdita di peso.

Altri frequenti effetti avversi (incidenza $\geq$ 5% e $\geq$ placebo) sono stati dolore addominale, traumi accidentali, agitazione, confusione, depressione, diarrea, dispepsia, cefalea, insonnia, infezioni delle vie respiratorie superiori e infezioni delle vie urinarie.

Altri effetti avversi comuni sono stati: aumentata sudorazione, malessere, perdita di peso e tremore.

Sono stati osservati rari casi di angina pectoris, emorragia gastrointestinale e sincope.

Non sono state osservate apprezzabili anomalie dei valori di laboratorio.

4.9 Sovradosaggio

Sintomi: La maggior parte degli episodi di sovradosaggio accidentale sono stati asintomatici e quasi tutti i pazienti interessati hanno proseguito il trattamento con rivastigmina. Nei casi di sovradosaggio sintomatico si sono osservati: nausea, vomito, diarrea. Nella maggior parte di questi pazienti non è stato necessario un intervento terapeutico. Si è verificato un caso di ingestione di 46 mg; dopo un trattamento conservativo il paziente si è completamente ripreso in 24 ore.

Trattamento: Poiché la rivastigmina ha una emivita plasmatica di circa 1 ora e la durata dell'inibizione dell'acetilcolinesterasi è di circa 9 ore, in caso di sovradosaggio asintomatico si raccomanda di non somministrare altre dosi di rivastigmina nelle successive 24 ore. Nei casi di sovradosaggio accompagnati da nausea e vomito gravi, si deve prendere in considerazione l'uso di antiemetici. In caso di comparsa di altra sintomatologia, si dovrà predisporre un opportuno trattamento sintomatico.

Nei casi di grave sovradosaggio si può utilizzare atropina. Si raccomanda una dose iniziale di 0,03 mg/kg per via intravenosa di solfato di atropina, con successivi adeguamenti posologici conformemente alla risposta clinica. È sconsigliato l'uso di scopolamina come antidoto.

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Gruppo farmacoterapeutico: Inibitore dell'acetilcolinesterasi, codice ATC: N07AA

La rivastigmina è un inibitore dell'acetilcolinesterasi di tipo carbamidico, che facilita la neurotrasmissione colinergica rallentando l'inattivazione della acetilcolina rilasciata dai neuroni colinergici funzionalmente integri. La rivastigmina può quindi esercitare un effetto miglioramento dei deficit cognitivi a mediazione colinergica associati alla malattia di Alzheimer.

La rivastigmina interagisce con il suo enzima bersaglio formando un complesso a legame covalente che inattiva temporaneamente l'enzima. Nell'uomo, una dose orale di 3 mg riduce l'attività dell'acetilcolinesterasi a livello del liquido cerebrospinale di circa il 40% nella prima ora e mezza dalla somministrazione. L'attività dell'enzima ritorna ai livelli basali dopo circa 9 ore dal raggiungimento dell'effetto inibitorio massimo. Nei pazienti con malattia di tipo Alzheimer, l'inibizione dell'acetilcolinesterasi a livello del liquido cerebrospinale ad opera della rivastigmina è risultata dipendente dalla dose fino a 6 mg somministrata due volte al giorno, che è stata la massima dose testata.

Studi clinici

La valutazione dell'efficacia di rivastigmina è stata effettuata mediante l'uso di tre strumenti di valutazione indipendenti e domino specifici, verificati ad intervalli regolari durante periodi di trattamento della durata di 6 mesi. Questi strumenti sono la ADAS-Cog (una valutazione della capacità cognitiva), la CIBIC-Plus (una valutazione globale del paziente da parte del medico considerando quanto riportato anche dal "caregiver"), e la PDS (una valutazione effettuata dal "caregiver" delle normali attività quotidiane quali l'igiene personale, la capacità di alimentarsi, di vestirsi, di effettuare faccende domestiche, di fare acquisti, il mantenimento della capacità di orientarsi nell'ambiente circostante come pure il coinvolgimento in attività relative alla gestione del denaro, ecc.).

I risultati dei pazienti con risposta clinicamente significativa, emersi dall'analisi combinata di due degli studi, a dose flessibile, su tre studi pivotal multicentrici della durata di 26 settimane, condotti in pazienti affetti da demenza di tipo Alzheimer di grado lieve o moderatamente grave sono indicati nella Tabella 1, riportata piu' oltre. In questi studi era stato definito a priori quale miglioramento rilevante dal punto di vista clinico un miglioramento di almeno 4 punti della ADAS-Cog, un miglioramento della CIBIC-Plus o un miglioramento di almeno il 10 % della PDS.

Viene inoltre fornita, nella stessa tabella, una definizione a posteriori della risposta. La definizione secondaria della risposta richiedeva un miglioramento di 4 punti o piu' della ADAS-Cog, con nessun peggioramento della CIBIC-Plus e della PDS. La dose media nei responders del gruppo 6-12 mg, corrispondente a questa definizione, era di 9,3 mg. È importante notare che le scale utilizzate in questa indicazione variano, e il confronto diretto dei risultati per agenti terapeutici differenti non è valido.

Tabella 1

	Pazienti con risposta clinicamente significativa (%)			
	Intent to Treat		Ultima osservazione effettuata	
Misurazione della risposta	**Rivastigmina 6-12 mg N=473**	**Placebo N=472**	**Rivastigmina 6-12 mg N=379**	**Placebo N=444**
ADAS-Cog: miglioramento di almeno 4 punti	21***	12	25***	12
CIBIC-Plus:miglioramento	29***	18	32***	19
PDS: miglioramento di almeno il 10%	26***	17	30***	18
Miglioramento di almeno 4 punti della ADAS-Cog senza peggioramento della CIBIC-Plus e della PDS	10*	6	12**	6

* $p<0.05$, **<0.01, ***$p<0.001$

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento: La rivastigmina viene assorbita in modo rapido e completo. Il picco delle concentrazioni nel plasma viene raggiunto entro 1 ora circa. Come conseguenza dell'interazione tra il farmaco ed il suo enzima bersaglio, l'aumento della biodisponibilità è circa 1,5 volte superiore rispetto a quello atteso con l'aumento della dose. Alla dose di 3 mg la biodisponibilità assoluta risulta del 36% ± 13% circa. L'assunzione di rivastigmina con il cibo ritarda l'assorbimento (t_{max}) di 90', riduce i valori di C_{max} ed aumenta l'AUC di circa il 30%.

Distribuzione: La rivastigmina ha un debole legame con le proteine plasmatiche (40% circa). Attraversa rapidamente la barriera emato-encefalica e ha un volume apparente di distribuzione compreso tra 1,8 e 2,7 l/kg.

Metabolismo: La rivastigmina viene metabolizzata in modo rapido ed esteso (emivita plasmatica di circa 1 ora) nel metabolita decarbamilato, principalmente per idrolisi da parte della colinesterasi. In vitro, questo metabolita mostra un trascurabile effetto di inibizione dell'acetilcolinesterasi (<10%). In base agli studi in vitro e sugli animali, i principali isoenzimi del citocromo P450 sono coinvolti in misura trascurabile nel metabolismo della rivastigmina. Dopo somministrazione intravenosa di 0,2 mg la clearance totale plasmatica di rivastigmina è di circa 130 l/h e si riduce a 70 l/h dopo somministrazione intravenosa di 2,7 mg.

Escrezione: Non è stata rilevata la rivastigmina immodificata nell'urina; l'escrezione renale dei metaboliti rappresenta la principale via di eliminazione. Dopo la somministrazione di ^{14}C-rivastigmina, l'eliminazione renale è risultata rapida e praticamente completa (> 90%) nelle 24 ore. Meno dell'1% della dose somministrata viene escreto nelle feci. Non si evidenzia alcun accumulo di rivastigmina o del metabolita decarbamilato in pazienti con malattia di tipo Alzheimer.

Soggetti anziani: Sebbene la biodisponibilità della rivastigmina sia maggiore nei soggetti anziani rispetto a volontari sani giovani, gli studi condotti su pazienti Alzheimer di età compresa fra 50 e 92 anni non hanno segnalato nessuna modifica della biodisponibilità con l'età.

Soggetti con compromissione della funzionalità epatica: I valori di C_{max} e AUC della rivastigmina sono ripettivamente del 60% circa e più di due volte superiori nei soggetti con compromissione epatica da lieve a moderata rispetto ai soggetti sani.

Soggetti con insufficienza renale: I valori di C_{max} e AUC della rivastigmina sono più di due volte superiori nei soggetti con insufficienza renale moderata rispetto ai soggetti sani: tuttavia i valori di C_{max} e AUC della rivastigmina in soggetti con insufficienza renale grave non sono modificati.

5. Dati preclinici di sicurezza

Studi di tossicità a dosi ripetute condotti su ratti, topi, cani hanno dimostrato effetti attribuibili soltanto ad un'eccessiva azione farmacologica. Non è stata osservata alcuna tossicità per gli organi bersaglio. A causa della sensibilità dei modelli animali usati non sono stati raggiunti margini di sicurezza relativi all'esposizione nell'uomo.

La rivastigmina è risultata priva di attività mutagena in una batteria standard di tests *in vitro* e *in vivo*, ad eccezione di un test di aberrazione cromosomica in linfociti periferici umani alla dose di 10^4 volte la massima dose somministrata in clinica. Il test del micronucleo *in vivo* è risultato negativo.

Non è emersa alcuna evidenza di carcinogenicità negli studi in topi, ratti alla dose massima tollerata, sebbene l'esposizione alla rivastigmina e ai suoi metaboliti sia stata inferiore rispetto all'esposizione nell'uomo. Se rapportata alla superficie corporea, l'esposizione alla rivastigmina ed ai suoi metaboliti è risultata approssimativamente equivalente alla dose massima giornaliera consigliata nell'uomo di 12 mg ; tuttavia, in confronto alla dose massima nell'uomo, nell'animale è stato raggiunto un valore multiplo di circa 6 volte.

Negli animali la rivastigmina attraversa la placenta ed è escreta nel latte. Studi per via orale in ratte e coniglie gravide non hanno fornito indicazioni sul potenziale teratogenico della rivastigmina.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Gelatina; magnesio stearato; metilidrossipropilcellulosa; cellulosa microcristallina; silice precipitata; ossido di ferro giallo (E 172); ossido di ferro rosso (E 172); titanio biossido (E 171).

6.2 Incompatibilità

Non pertinente

6.3 Periodo di validità

24 mesi

6.4 Speciali precauzioni per la conservazione

Conservare a temperatura inferiore a 30 °C.

6.5 Natura e contenuto della confezione

Blister da 14 capsule; vassoio PVC trasparente con un foglio di copertura azzurro. Ogni scatola contiene 2, 4 o 8 blister.

6.6 Istruzioni per l'impiego e la manipolazione, e per l'eliminazione del medicinale non utilizzato o dei rifiuti derivati da tale medicinale (se necessario)

Non pertinente

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex RH12 5AB
REGNO UNITO

8. NUMERO DI ISCRIZIONE NEL REGISTRO COMUNITARIO DEI MEDICINALI

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE / RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

PROMETAX 6 mg capsule rigide

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ciascuna capsula contiene rivastigmina idrogeno tartrato pari a 6 mg di rivastigmina.

3. FORMA FARMACEUTICA

Capsule rigide.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento sintomatico della demenza di tipo Alzheimer da lieve a moderatamente grave.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Somministrazione: La rivastigmina va somministrata due volte al giorno, a colazione e a cena. Le capsule vanno deglutite intere.

Dose iniziale: 1,5 mg due volte al giorno.

Titolazione del dosaggio: La dose iniziale raccomandata è di 1,5 mg due volte al giorno. Se questa dose risulta ben tollerata per almeno due settimane di trattamento, potrà essere aumentata a 3 mg due volte al giorno. Successivi aumenti a 4,5 e poi a 6 mg due volte al giorno dovranno sempre basarsi sulla buona tollerabilità, per almeno due settimane, della dose in corso di somministrazione.

Se durante il trattamento compaiono effetti avversi (es. nausea, vomito, dolore addominale, perdita dell'appetito) o perdita di peso, questi potrebbero rispondere alla sospensione di una o più dosi del farmaco. In caso di persistenza degli effetti collaterali la dose giornaliera deve essere temporaneamente ridotta alla dose precedente ben tollerata.

Dose di mantenimento: La dose efficace è da 3 a 6 mg due volte al giorno; per raggiungere il massimo beneficio terapeutico i pazienti devono essere mantenuti al più alto dosaggio ben tollerato. La dose massima raccomandata è di 6 mg due volte al giorno.

Il trattamento di mantenimento puo' essere continuato fino a quando sia riscontrabile un beneficio terapeutico. Pertanto il beneficio clinico della rivastigmina deve essere rivalutato regolarmente, in particolare per i pazienti trattati con dosi inferiori a 3 mg due volte al giorno. Quando non sia piu' riscontrabile un effetto terapeutico, si deve prendere in considerazione l'interruzione del trattamento. La risposta individuale alla rivastigmina non è prevedibile.

Non è stato studiato l'effetto terapeutico in studi clinici controllati verso placebo della durata di oltre 6 mesi.

Insufficienza renale e epatica: A causa dell'aumentata esposizione al farmaco, in caso di insufficienza renale o compromissione epatica lieve o moderata, la posologia deve essere accuratamente titolata a seconda della tollerabilita' individuale.

Uso nei bambini
La rivastigmina non deve essere utilizzata nei bambini

4.3 Controindicazioni

L'assunzione di questo medicinale è controindicata nei pazienti con:

- ipersensibilità nota alla rivastigmina, ad altri derivati del carbammato o a qualsiasi altro eccipiente utilizzato nella formulazione.
- grave compromissione della funzionalità epatica, poichè il farmaco non è stato studiato in questa popolazione.

4.4 Speciali avvertenze e opportune precauzioni d'impiego

Il trattamento deve essere iniziato e controllato da un medico esperto nella diagnosi e terapia della demenza di Alzheimer. La diagnosi deve essere effettuata in accordo con le attuali linee guida. La terapia con rivastigmina deve essere iniziata solo se è disponibile un "caregiver" (colui che assiste abitualmente il paziente) che controlli regolarmente l'assunzione del farmaco da parte del paziente.

L'impiego di rivastigmina in pazienti con demenza di tipo Alzheimer di grado severo, o in altri tipi di demenza, o in altri tipi di disturbi della memoria (es. declino cognitivo correlato all'età) non è stato oggetto di studio.

Disturbi gastrointestinali quali nausea e vomito, si possono verificare in modo particolare all'inizio del trattamento e/o in occasione di incrementi posologici. Questi effetti si verificano piu' frequentemente nelle donne. I pazienti con malattia di Alzeheimer tendono a perdere peso. L'uso degli inibitori delle colinesterasi, rivastigmina compresa, è stato associato a perdita di peso in questi pazienti. Durante la terapia il peso corporeo dei pazienti deve essere controllato.

Come con altri colinomimetici si deve prestare attenzione alla somministrazione di rivastigmina in pazienti con sindrome del nodo del seno o disturbi della conduzione (blocco seno-atriale, blocco atrio-ventricolare)

Come altri farmaci colinergici la rivastigmina può provocare un aumento delle secrezioni acide gastriche. Sebbene con l'uso di rivastigmina non si sia verificato un aumento dell'incidenza di ulcera rispetto al placebo, è consigliabile particolare prudenza nel trattamento di pazienti con ulcera gastrica o duodenale in fase attiva o in pazienti predisposti.

Gli inibitori delle colinesterasi devono essere prescritti con cautela a pazienti con anamnesi positiva di asma o broncopneumopatia ostruttiva.

I colinomimetici possono causare o aggravare ostruzioni urinarie e crisi convulsive. Anche se con rivastigmina questi fenomeni non sono stati osservati, si raccomanda cautela nel trattamento di pazienti predisposti a questo tipo di disturbi.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed interazioni di qualsiasi altro genere

Essendo un inibitore della colinesterasi, la rivastigmina può aumentare gli effetti dei miorilassanti di tipo succinilcolinico durante l'anestesia.

Per i suoi effetti farmacodinamici, la rivastigmina non va somministrata in associazione con altri farmaci colinomimetici; essa può interferire con l'attività di farmaci anticolinergici.

In studi su volontari sani nessuna interazione farmacocinetica è stata osservata fra rivastigmina e digossina, warfarin, diazepam o fluoxetina. L'aumento del tempo di protrombina indotto da warfarin non è modificato dalla somministrazione di rivastigmina. Con la somministrazione concomitante di digossina e rivastigmina non sono stati osservati effetti indesiderati sulla conduzione cardiaca.

Considerando il suo metabolismo, appaiono improbabili interazioni farmacometaboliche, sebbene la rivastigmina possa inibire il metabolismo di altri farmaci mediato dalle butirrilcolinesterasi.

4.6 Uso durante la gravidanza e l'allattamento

Gravidanza: Non sono stati osservati effetti sulla fertilità o sullo sviluppo embriofetale in ratti e conigli, ad eccezione delle dosi alle quali si è manifestata tossicità nella madre. In studi peri-postnatali nel ratto, è stato osservato un aumento del tempo di gestazione. La sicurezza della rivastigmina nella gravidanza umana non è stata ancora accertata e pertanto, durante la gravidanza, essa deve essere somministrata solo se il potenziale beneficio giustifica il potenziale rischio per il feto.

Allattamento: Negli animali, la rivastigmina viene escreta nel latte. Non è noto se la rivastigmina sia escreta nel latte umano e quindi le donne trattate con rivastigmina non devono allattare.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchine

La malattia di Alzheimer può causare una graduale perdita della capacità di guidare o compromettere l'abilità di usare macchinari. Inoltre la rivastigmina può indurre vertigini e sonnolenza, soprattutto all'inizio del trattamento o in concomitanza con l'aumento della dose.

Quindi la capacità dei pazienti Alzheimer trattati con rivastigmina di continuare a guidare o utilizzare macchine complesse deve essere abitualmente valutata dal medico curante.

4.8 Effetti indesiderati

Gli effetti avversi più frequenti (incidenza ≥ 5% e due volte superiore a quella del placebo) sono astenia, anoressia, vertigini, nausea, sonnolenza e vomito. Le donne sono risultate maggiormente sensibili a nausea, vomito, perdita dell'appetito e perdita di peso.

Altri frequenti effetti avversi (incidenza ≥ 5% e ≥ placebo) sono stati dolore addominale, traumi accidentali, agitazione, confusione, depressione, diarrea, dispepsia, cefalea, insonnia, infezioni delle vie respiratorie superiori e infezioni delle vie urinarie.

Altri effetti avversi comuni sono stati: aumentata sudorazione, malessere, perdita di peso e tremore.

Sono stati osservati rari casi di angina pectoris, emorragia gastrointestinale e sincope.

Non sono state osservate apprezzabili anomalie dei valori di laboratorio.

4.9 Sovradosaggio

Sintomi: La maggior parte degli episodi di sovradosaggio accidentale sono stati asintomatici e quasi tutti i pazienti interessati hanno proseguito il trattamento con rivastigmina. Nei casi di sovradosaggio sintomatico si sono osservati: nausea, vomito, diarrea. Nella maggior parte di questi pazienti non è stato necessario un intervento terapeutico. Si è verificato un caso di ingestione di 46 mg; dopo un trattamento conservativo il paziente si è completamente ripreso in 24 ore.

Trattamento: Poiché la rivastigmina ha una emivita plasmatica di circa 1 ora e la durata dell'inibizione dell'acetilcolinesterasi è di circa 9 ore, in caso di sovradosaggio asintomatico si raccomanda di non somministrare altre dosi di rivastigmina nelle successive 24 ore. Nei casi di sovradosaggio accompagnati da nausea e vomito gravi, si deve prendere in considerazione l'uso di antiemetici. In caso di comparsa di altra sintomatologia, si dovrà predisporre un opportuno trattamento sintomatico.

Nei casi di grave sovradosaggio si può utilizzare atropina. Si raccomanda una dose iniziale di 0,03 mg/kg per via intravenosa di solfato di atropinà, con successivi adeguamenti posologici conformemente alla risposta clinica. È sconsigliato l'uso di scopolamina come antidoto.

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Gruppo farmacoterapeutico: Inibitore dell'acetilcolinesterasi, codice ATC: N07AA

La rivastigmina è un inibitore dell'acetilcolinesterasi di tipo carbamidico, che facilita la neurotrasmissione colinergica rallentando l'inattivazione della acetilcolina rilasciata dai neuroni colinergici funzionalmente integri. La rivastigmina può quindi esercitare un effetto miglioramento dei deficit cognitivi a mediazione colinergica associati alla malattia di Alzheimer.

La rivastigmina interagisce con il suo enzima bersaglio formando un complesso a legame covalente che inattiva temporaneamente l'enzima. Nell'uomo, una dose orale di 3 mg riduce l'attività dell'acetilcolinesterasi a livello del liquido cerebrospinale di circa il 40% nella prima ora e mezza dalla somministrazione. L'attività dell'enzima ritorna ai livelli basali dopo circa 9 ore dal raggiungimento dell'effetto inibitorio massimo. Nei pazienti con malattia di tipo Alzheimer, l'inibizione dell'acetilcolinesterasi a livello del liquido cerebrospinale ad opera della rivastigmina è risultata dipendente dalla dose fino a 6 mg somministrata due volte al giorno, che è stata la massima dose testata.

Studi clinici

La valutazione dell'efficacia di rivastigmina è stata effettuata mediante l'uso di tre strumenti di valutazione indipendenti e domino specifici, verificati ad intervalli regolari durante periodi di trattamento della durata di 6 mesi. Questi strumenti sono la ADAS-Cog (una valutazione della capacità cognitiva), la CIBIC-Plus (una valutazione globale del paziente da parte del medico considerando quanto riportato anche dal "caregiver"), e la PDS (una valutazione effettuata dal "caregiver" delle normali attività quotidiane quali l'igiene personale, la capacità di alimentarsi, di vestirsi, di effettuare faccende domestiche, di fare acquisti, il mantenimento della capacità di orientarsi nell'ambiente circostante come pure il coinvolgimento in attività relative alla gestione del denaro, ecc.).

I risultati dei pazienti con risposta clinicamente significativa, emersi dall'analisi combinata di due degli studi, a dose flessibile, su tre studi pivotal multicentrici della durata di 26 settimane, condotti in pazienti affetti da demenza di tipo Alzheimer di grado lieve o moderatamente grave sono indicati nella Tabella 1, riportata piu' oltre. In questi studi era stato definito a priori quale miglioramento rilevante dal punto di vista clinico un miglioramento di almeno 4 punti della ADAS-Cog, un miglioramento della CIBIC-Plus o un miglioramento di almeno il 10 % della PDS.

Viene inoltre fornita, nella stessa tabella, una definizione a posteriori della risposta. La definizione secondaria della risposta richiedeva un miglioramento di 4 punti o piu' della ADAS-Cog, con nessun peggioramento della CIBIC-Plus e della PDS. La dose media nei responders del gruppo 6-12 mg, corrispondente a questa definizione, era di 9,3 mg. È importante notare che le scale utilizzate in questa indicazione variano, e il confronto diretto dei risultati per agenti terapeutici differenti non è valido.

Tabella 1

	Pazienti con risposta clinicamente significativa (%)			
	Intent to Treat		Ultima osservazione effettuata	
Misurazione della risposta	**Rivastigmina 6-12 mg N=473**	**Placebo N=472**	**Rivastigmina 6-12 mg N=379**	**Placebo N=444**
ADAS-Cog: miglioramento di almeno 4 punti	21***	12	25***	12
CIBIC-Plus:miglioramento	29***	18	32***	19
PDS: miglioramento di almeno il 10%	26***	17	30***	18
Miglioramento di almeno 4 punti della ADAS-Cog senza peggioramento della CIBIC-Plus e della PDS	10*	6	12**	6

* $p<0.05$, **<0.01, ***$p<0.001$

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento: La rivastigmina viene assorbita in modo rapido e completo. Il picco delle concentrazioni nel plasma viene raggiunto entro 1 ora circa. Come conseguenza dell'interazione tra il farmaco ed il suo enzima bersaglio, l'aumento della biodisponibilità è circa 1,5 volte superiore rispetto a quello atteso con l'aumento della dose. Alla dose di 3 mg la biodisponibilità assoluta risulta del 36% ± 13% circa. L'assunzione di rivastigmina con il cibo ritarda l'assorbimento (t_{max}) di 90', riduce i valori di C_{max} ed aumenta l'AUC di circa il 30%.

Distribuzione: La rivastigmina ha un debole legame con le proteine plasmatiche (40% circa). Attraversa rapidamente la barriera emato-encefalica e ha un volume apparente di distribuzione compreso tra 1,8 e 2,7 l/kg.

Metabolismo: La rivastigmina viene metabolizzata in modo rapido ed esteso (emivita plasmatica di circa 1 ora) nel metabolita decarbamilato, principalmente per idrolisi da parte della colinesterasi. In vitro, questo metabolita mostra un trascurabile effetto di inibizione dell'acetilcolinesterasi (<10%). In base agli studi in vitro e sugli animali, i principali isoenzimi del citocromo P450 sono coinvolti in misura trascurabile nel metabolismo della rivastigmina. Dopo somministrazione intravenosa di 0,2 mg la clearance totale plasmatica di rivastigmina è di circa 130 l/h e si riduce a 70 l/h dopo somministrazione intravenosa di 2,7 mg.

Escrezione: Non è stata rilevata la rivastigmina immodificata nell'urina; l'escrezione renale dei metaboliti rappresenta la principale via di eliminazione. Dopo la somministrazione di ^{14}C-rivastigmina, l'eliminazione renale è risultata rapida e praticamente completa (> 90%) nelle 24 ore. Meno dell'1% della dose somministrata viene escreto nelle feci. Non si evidenzia alcun accumulo di rivastigmina o del metabolita decarbamilato in pazienti con malattia di tipo Alzheimer.

Soggetti anziani: Sebbene la biodisponibilità della rivastigmina sia maggiore nei soggetti anziani rispetto a volontari sani giovani, gli studi condotti su pazienti Alzheimer di età compresa fra 50 e 92 anni non hanno segnalato nessuna modifica della biodisponibilità con l'età.

Soggetti con compromissione della funzionalità epatica: I valori di C_{max} e AUC della rivastigmina sono ripettivamente del 60% circa e più di due volte superiori nei soggetti con compromissione epatica da lieve a moderata rispetto ai soggetti sani.

Soggetti con insufficienza renale: I valori di C_{max} e AUC della rivastigmina sono più di due volte superiori nei soggetti con insufficienza renale moderata rispetto ai soggetti sani: tuttavia i valori di C_{max} e AUC della rivastigmina in soggetti con insufficienza renale grave non sono modificati.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Studi di tossicità a dosi ripetute condotti su ratti, topi, cani hanno dimostrato effetti attribuibili soltanto ad un'eccessiva azione farmacologica. Non è stata osservata alcuna tossicità per gli organi bersaglio. A causa della sensibilità dei modelli animali usati non sono stati raggiunti margini di sicurezza relativi all'esposizione nell'uomo.

La rivastigmina è risultata priva di attività mutagena in una batteria standard di tests *in vitro* e *in vivo*, ad eccezione di un test di aberrazione cromosomica in linfociti periferici umani alla dose di 10^4 volte la massima dose somministrata in clinica. Il test del micronucleo *in vivo* è risultato negativo.

Non è emersa alcuna evidenza di carcinogenicità negli studi in topi, ratti alla dose massima tollerata, sebbene l'esposizione alla rivastigmina e ai suoi metaboliti sia stata inferiore rispetto all'esposizione nell'uomo. Se rapportata alla superficie corporea, l'esposizione alla rivastigmina ed ai suoi metaboliti è risultata approssimativamente equivalente alla dose massima giornaliera consigliata nell'uomo di 12 mg ; tuttavia, in confronto alla dose massima nell'uomo, nell'animale è stato raggiunto un valore multiplo di circa 6 volte.

Negli animali la rivastigmina attraversa la placenta ed è escreta nel latte. Studi per via orale in ratte e coniglie gravide non hanno fornito indicazioni sul potenziale teratogenico della rivastigmina.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Gelatina; magnesio stearato; metilidrossipropilcellulosa; cellulosa microcristallina; silice precipitata; ossido di ferro giallo (E 172); ossido di ferro rosso (E 172); titanio biossido (E 171).

6.2 Incompatibilità

Non pertinente

6.3 Periodo di validità

24 mesi

6.4 Speciali precauzioni per la conservazione

Conservare a temperatura inferiore a 30 °C.

6.5 Natura e contenuto della confezione

Blister da 14 capsule; vassoio PVC trasparente con un foglio di copertura azzurro. Ogni scatola contiene 2, 4 o 8 blister.

6.6 Istruzioni per l'impiego e la manipolazione, e per l'eliminazione del medicinale non utilizzato o dei rifiuti derivati da tale medicinale (se necessario)

Non pertinente

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex RH12 5AB
REGNO UNITO

8. NUMERO DI ISCRIZIONE NEL REGISTRO COMUNITARIO DEI MEDICINALI

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE / RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

ALLEGATO II
TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALLA PRODUZIONE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI DI FABBRICAZIONE E CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZAZIONE

A. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALLA PRODUZIONE

Produttore responsabile dell'importazione e del rilascio dei lotti di fabbricazione nello Spazio economico europeo

Novartis Pharma GmbH, Roonstrasse 25, D-90429, Nürnberg, Germania.

Autorizzazione alla produzione rilasciata il 1 agosto 1997 dalla Regierungspräsidium Freiburg, Germania.

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZAZIONE

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (per ulteriori informazioni vedere il riassunto delle caratteristiche del prodotto).

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

A. ETICHETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SULL'IMBALLAGGIO ESTERNO

Prometax 1,5 mg capsule rigide
Rivastigmina

28 capsule rigide

Per uso orale

1 capsula contiene rivastigmina 1,5 mg come idrogeno tartarto
Contiene anche: ossido de ferro, giallo e rosso (E172), titanio biossido (E171)

Medicinale soggetto a prescrizione medica.
Tenere fuori della portata dei bambini

Inghiottire la capsula intera senza schiacciarla o aprirla
Conservare a temperatura inferiore a 30°C

Data di scadenza: *mese/anno*
Numero del lotto

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:
Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Regno Unito

Numero di iscrizione nel Registro Comunitario dei Medicinali

INFORMAZIONI DA APPORRE SULL'IMBALLAGGIO BLISTER

Prometax 1,5 mg capsule
Rivastigmina

Novartis Europharm Limited

Data di scadenza: *mese/anno*
Numero del lotto

Lunedi
Martedi
Mercoledi
Giovedi
Venerdi
Sabato
Domenica

INFORMAZIONI DA APPORRE SULL'IMBALLAGGIO ESTERNO

Prometax 1,5 mg capsule rigide
Rivastigmina

56 capsule rigide

Per uso orale

1 capsula contiene rivastigmina 1,5 mg come idrogeno tartarto
Contiene anche: ossido de ferro, giallo e rosso (E172), titanio biossido (E171)

Medicinale soggetto a prescrizione medica.
Tenere fuori della portata dei bambini

Inghiottire la capsula intera senza schiacciarla o aprirla
Conservare a temperatura inferiore a 30°C

Data di scadenza: *mese/anno*
Numero del lotto

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:
Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Regno Unito

Numero di iscrizione nel Registro Comunitario dei Medicinali

INFORMAZIONI DA APPORRE SULL'IMBALLAGGIO BLISTER

Prometax 1,5 mg capsule
Rivastigmina

Novartis Europharm Limited

Data di scadenza: *mese/anno*
Numero del lotto

Lunedi
Martedi
Mercoledi
Giovedi
Venerdi
Sabato
Domenica

INFORMAZIONI DA APPORRE SULL'IMBALLAGGIO ESTERNO

Prometax 1,5 mg capsule rigide
Rivastigmina

112 capsule rigide

Per uso orale

1 capsula contiene rivastigmina 1,5 mg come idrogeno tartarto
Contiene anche: ossido de ferro, giallo e rosso (E172), titanio biossido (E171)

Medicinale soggetto a prescrizione medica.
Tenere fuori della portata dei bambini

Inghiottire la capsula intera senza schiacciarla o aprirla
Conservare a temperatura inferiore a 30°C

Data di scadenza: *mese/anno*
Numero del lotto

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:
Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Regno Unito

Numero di iscrizione nel Registro Comunitario dei Medicinali

INFORMAZIONI DA APPORRE SULL'IMBALLAGGIO BLISTER

Prometax 1,5 mg capsule
Rivastigmina

Novartis Europharm Limited

Data di scadenza: *mese/anno*
Numero del lotto

Lunedi
Martedi
Mercoledi
Giovedi
Venerdi
Sabato
Domenica

INFORMAZIONI DA APPORRE SULL'IMBALLAGGIO ESTERNO

Prometax 3 mg capsule rigide
Rivastigmina

28 capsule rigide

Per uso orale

1 capsula contiene rivastigmina 3 mg come idrogeno tartarto
Contiene anche: ossido de ferro, giallo e rosso (E172), titanio biossido (E171)

Medicinale soggetto a prescrizione medica.
Tenere fuori della portata dei bambini

Inghiottire la capsula intera senza schiacciarla o aprirla
Conservare a temperatura inferiore a 30°C

Data di scadenza: *mese/anno*
Numero del lotto

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:
Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Regno Unito

Numerо́ di iscrizione nel Registro Comunitario dei Medicinali

INFORMAZIONI DA APPORRE SULL'IMBALLAGGIO BLISTER

Prometax 3 mg capsule rigide
Rivastigmina

Novartis Europharm Limited

Data di scadenza: *mese/anno*
Numero del lotto

Lunedi
Martedi
Mercoledi
Giovedi
Venerdi
Sabato
Domenica

INFORMAZIONI DA APPORRE SULL'IMBALLAGGIO ESTERNO

Prometax 3 mg capsule
Rivastigmina

56 capsule rigide

Per uso orale

1 capsula contiene rivastigmina 3 mg come idrogeno tartarto
Contiene anche: ossido de ferro, giallo e rosso (E172), titanio biossido (E171)

Medicinale soggetto a prescrizione medica.
Tenere fuori della portata dei bambini

Inghiottire la capsula intera senza schiacciarla o aprirla
Conservare a temperatura inferiore a 30°C

Data di scadenza: *mese/anno*
Numero del lotto

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:
Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Regno Unito

Numero di iscrizione nel Registro Comunitario dei Medicinali

INFORMAZIONI DA APPORRE SULL'IMBALLAGGIO BLISTER

Prometax 3 mg capsule
Rivastigmina

Novartis Europharm Limited

Data di scadenza: *mese/anno*
Numero del lotto

Lunedi
Martedi
Mercoledi
Giovedi
Venerdi
Sabato
Domenica

INFORMAZIONI DA APPORRE SULL'IMBALLAGGIO ESTERNO

Prometax 3 mg capsule rigide
Rivastigmina

112 capsule rigide

Per uso orale

1 capsula contiene rivastigmina 3 mg come idrogeno tartarto
Contiene anche: ossido de ferro, giallo e rosso (E172), titanio biossido (E171)

Medicinale soggetto a prescrizione medica.
Tenere fuori della portata dei bambini

Inghiottire la capsula intera senza schiacciarla o aprirla.
Conservare a temperatura inferiore a 30°C

Data di scadenza: *mese/anno*
Numero del lotto

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:
Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Regno Unito

Numero di iscrizione nel Registro Comunitario dei Medicinali

INFORMAZIONI DA APPORRE SULL'IMBALLAGGIO BLISTER

Prometax 3 mg capsule
Rivastigmina

Novartis Europharm Limited

Data di scadenza: *mese/anno*
Numero del lotto

Lunedi
Martedi
Mercoledi
Giovedi
Venerdi
Sabato
Domenica

INFORMAZIONI DA APPORRE SULL'IMBALLAGGIO ESTERNO

Prometax 4,5 mg capsule rigide
Rivastigmina

28 capsule rigide

Per uso orale

1 capsula contiene rivastigmina 4,5 mg come idrogeno tartarto
Contiene anche: ossido de ferro, giallo e rosso (E172), titanio biossido (E171)

Medicinale soggetto a prescrizione medica.
Tenere fuori della portata dei bambini

Inghiottire la capsula intera senza schiacciarla o aprirla
Conservare a temperatura inferiore a 30°C

Data di scadenza: *mese/anno*
Numero del lotto

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:
Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Regno Unito

Numero di iscrizione nel Registro Comunitario dei Medicinali

INFORMAZIONI DA APPORRE SULL'IMBALLAGGIO BLISTER

Prometax 4,5 mg capsule
Rivastigmina

Novartis Europharm Limited

Data di scadenza: *mese/anno*
Numero del lotto

Lunedi
Martedi
Mercoledi
Giovedi
Venerdi
Sabato
Domenica

INFORMAZIONI DA APPORRE SULL'IMBALLAGGIO ESTERNO

Prometax 4,5 mg capsule rigide
Rivastigmina

56 capsule rigide

Per uso orale

1 capsula contiene rivastigmina 4,5 mg come idrogeno tartarto
Contiene anche: ossido de ferro, giallo e rosso (E172), titanio biossido (E171)

Medicinale soggetto a prescrizione medica.
Tenere fuori della portata dei bambini

Inghiottire la capsula intera senza schiacciarla o aprirla
Conservare a temperatura inferiore a 30°C

Data di scadenza: *mese/anno*
Numero del lotto

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:
Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Regno Unito

Numero di iscrizione nel Registro Comunitario dei Medicinali

INFORMAZIONI DA APPORRE SULL'IMBALLAGGIO BLISTER

Prometax 4,5 mg capsule
Rivastigmina

Novartis Europharm Limited

Data di scadenza: *mese/anno*
Numero del lotto

Lunedi
Martedi
Mercoledi
Giovedi
Venerdi
Sabato
Domenica

INFORMAZIONI DA APPORRE SULL'IMBALLAGGIO ESTERNO

Prometax 4,5 mg capsule rigide
Rivastigmina

112 capsule rigide

Per uso orale

1 capsula contiene rivastigmina 4,5 mg come idrogeno tartrato
Contiene anche: ossido di ferro, giallo e rosso (E172), titanio biossido (E171)

Medicinale soggetto a prescrizione medica.
Tenere fuori della portata dei bambini

Inghiottire la capsula intera senza schiacciarla o aprirla
Conservare a temperatura inferiore a 30°C

Data di scadenza: *mese/anno*
Numero del lotto

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:
Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 4AB
Regno Unito

Numero di iscrizione nel Registro Comunitario dei Medicinali

INFORMAZIONI DA APPORRE SULL'IMBALLAGGIO BLISTER

Prometax 4,5 mg capsule rigide
Rivastigmina

Novartis Europharm Limited

Data di scadenza: *mese/anno*
Numero del lotto

Lunedì
Martedì
Mercoledì
Giovedì
Venerdì
Sabato
Domenica

INFORMAZIONI DA APPORRE SULL'IMBALLAGGIO ESTERNO

Prometax 6 mg capsule rigide
Rivastigmina

28 capsule rigide

Per uso orale

1 capsula contiene rivastigmina 6 mg come idrogeno tartrato
Contiene anche: ossido di ferro, giallo e rosso (E172), titanio biossido (E171)

Medicinale soggetto a prescrizione medica.
Tenere fuori della portata dei bambini

Inghiottire la capsula intera senza schiacciarla o aprirla
Conservare a temperatura inferiore a 30°C

Data di scadenza: *mese/anno*
Numero del lotto

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:
Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 4AB
Regno Unito

Numero di iscrizione nel Registro Comunitario dei Medicinali

INFORMAZIONI DA APPORRE SULL'IMBALLAGGIO BLISTER

Prometax 6 mg capsule rigide
Rivastigmina

Novartis Europharm Limited

Data di scadenza: *mese/anno*
Numero del lotto

Lunedí
Martedí
Mercoledí
Giovedí
Venerdí
Sabato
Domenica

INFORMAZIONI DA APPORRE SULL'IMBALLAGGIO ESTERNO

Prometax 6 mg capsule rigide
Rivastigmina

56 capsule rigide

Per uso orale

1 capsula contiene rivastigmina 6 mg come idrogeno tartrato
Contiene anche: ossido di ferro, giallo e rosso (E172), titanio biossido (E171)

Medicinale soggetto a prescrizione medica.
Tenere fuori della portata dei bambini

Inghiottire la capsula intera senza schiacciarla o aprirla
Conservare a temperatura inferiore a 30°C

Data di scadenza: *mese/anno*
Numero del lotto

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:
Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 4AB
Regno Unito

Numero di iscrizione nel Registro Comunitario dei Medicinali

INFORMAZIONI DA APPORRE SULL'IMBALLAGGIO BLISTER

Prometax 6 mg capsule rigide
Rivastigmina

Novartis Europharm Limited

Data di scadenza: *mese/anno*
Numero del lotto

Lunedí
Martedí
Mercoledí
Giovedí
Venerdí
Sabato
Domenica

INFORMAZIONI DA APPORRE SULL'IMBALLAGGIO ESTERNO

Prometax 6 mg capsule rigide
Rivastigmina

112 capsule rigide

Per uso orale

1 capsula contiene rivastigmina 6 mg come idrogeno tartrato
Contiene anche: ossido di ferro, giallo e rosso (E172), titanio biossido (E171)

Medicinale soggetto a prescrizione medica.
Tenere fuori della portata dei bambini

Inghiottire la capsula intera senza schiacciarla o aprirla
Conservare a temperatura inferiore a 30°C

Data di scadenza: *mese/anno*
Numero del lotto

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:
Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 4AB
Regno Unito

Numero di iscrizione nel Registro Comunitario dei Medicinali

INFORMAZIONI DA APPORRE SULL'IMBALLAGGIO BLISTER

Prometax 6 mg capsule rigide
Rivastigmina

Novartis Europharm Limited

Data di scadenza: *mese/anno*
Numero del lotto

Lunedí
Martedí
Mercoledí
Giovedí
Venerdí
Sabato
Domenica

B. FOGLIETTO ILLUSTRATIVO

PROMETAX 1,5 mg CAPSULE RIGIDE
Rivastigmina

Il presente foglietto illustrativo contiene informazioni utili per l'impiego di PROMETAX. Le raccomandiamo pertanto una attenta lettura prima di cominciare l'assunzione del farmaco. Per qualsiasi ulteriore delucidazione o dubbio si rivolga al Suo medico curante o al farmacista.

1. CHE COSA CONTIENE PROMETAX

Che cosa c'è nella confezione?

Il nome della Sua medicina è PROMETAX. Contiene il principio attivo rivastigmina (come sale idrogeno tartrato). Ogni capsula di gelatina dura contiene 1,5 mg di rivastigmina.

Le capsule di PROMETAX contengono inoltre i seguenti eccipienti: metilidrossipropilcellulosa, magnesio stearato, cellulosa microcristallina, silice precipitata, gelatina, ossido di ferro giallo (E172), ossido di ferro rosso (E172) e titanio biossido (E 171).

Le capsule di PROMETAX sono disponibili in blister da 14 capsule confezionati in scatole contenenti 2, 4 o 8 strisce (= 28, 56 o 112 capsule).

Gruppo farmacoterapeutico

PROMETAX appartiene ad una classe di sostanze denominate inibitori dell'acetilcolinesterasi.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex RH12 5AB
Regno Unito

Produttore:

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Norimberga
Germania

2. A CHE COSA SERVE PROMETAX

PROMETAX è utilizzato per il trattamento sintomatico della malattia di Alzeheimer di grado lieve o moderatamente grave.

3. PRIMA DI ASSUMERE PROMETAX

Prima di cominciare con l'assunzione di PROMETAX è importante leggere il seguente paragrafo e chiarire qualsiasi dubbio con il Suo medico curante.

Quando non deve essere usato PROMETAX?

Lei non deve usare PROMETAX se è allergico ad una delle sostanze elencate nel paragrafo 1 di questo foglietto, se ha già avuto una reazione allergica ad un farmaco simile a questo o in caso di grave compromissione epatica.

Posso prendere PROMETAX se sono incinta o se sto allattando?

Dica al Suo medico curante se è incinta o se ha in programma una gravidanza: in caso di gravidanza, prima di prendere PROMETAX bisogna valutare il beneficio di PROMETAX in rapporto agli effetti potenziali sul feto.

Le donne non devono allattare durante il trattamento con PROMETAX.

Posso assumere PROMETAX se ho altre malattie?

Se Lei ha oppure ha già avuto insufficienza renale o compromissione epatica, un battito cardiaco irregolare, un'ulcera peptica in fase attiva, asma o altri gravi disturbi respiratori, difficoltà ad urinare, o convulsioni, il Suo medico curante potrà visitarla con maggior frequenza durante la terapia con questo farmaco.

Posso guidare o utilizzare macchine?

Il Suo medico curante Le dirà se la Sua malattia Le consente di guidare o utilizzare macchine con sicurezza.

PROMETAX può causare vertigini e sonnolenza, soprattutto all'inizio del trattamento o quando si aumenta la dose. Quindi Lei deve aspettare di sapere quali effetti Le provoca il farmaco prima di iniziare queste attività.

Posso assumere PROMETAX se sto già prendendo altri farmaci?

Generalmente è possibile continuare ad assumere altri farmaci. Si assicuri in ogni caso che il Suo medico curante sappia che sta prendendo o sta per prendere altre medicine, incluse quelle per le quali non è necessaria la ricetta medica.

Se si deve sottoporre ad un intervento chirurgico ed è in terapia con PROMETAX, deve informare il medico prima di essere sottoposto ad anestesia, poichè PROMETAX può esagerare gli effetti di alcuni miorilassanti durante l'anestesia.

PROMETAX non deve essere somministrato in concomitanza con altri farmaci simili che possono interferire con l'attività dei medicinali anticolinergici.

4. COME UTILIZZARE PROMETAX IN MODO APPROPRIATO

Questo farmaco è indicato solo per lei. Non deve essere dato a nessun altro e non può essere utilizzato per il trattamento di altri disturbi. Non deve essere somministrato ai bambini.

Deglutire le capsule con una bevanda, senza romperle né masticarle.

Dovrebbe prendere PROMETAX due volte al giorno, una capsula a colazione e l'altra a cena.

Il Suo medico curante Le dirà che dose di PROMETAX prendere, partendo con una dose bassa ed aumentandola gradualmente sulla base della Sua risposta al trattamento. La dose più alta che può essere presa è 6 mg due volte al giorno.

Per trarre vantaggio dal trattamento deve prendere la medicina tutti i giorni.

Informi la persona che si sta prendendo cura di Lei di essere in trattamento con PROMETAX.

La prescrizione di questa medicina necessita del consiglio di uno specialista prima di iniziare a prenderla e una valutazione periodica dei benefici terapeutici. Il Suo medico controllerà anche il Suo peso corporeo mentre sta prendendo questa medicina.

In caso di sovradosaggio

Avvisi il Suo medico curante se per errore Lei ha preso una dose di farmaco maggiore di quella che Le è stato detto di prendere. Lei può aver bisogno di cure mediche. Alcune persone che per errore hanno preso una quantità eccessiva di PROMETAX hanno lamentato nausea, vomito e diarrea.

Cosa succede se mi dimentico una dose?

Se scopre di aver dimenticato di prendere la Sua dose di PROMETAX, aspetti e prenda la dose seguente all'orario previsto.

5. EFFETTI COLLATERALI DI PROMETAX

Tendenzialmente, gli effetti collaterali sono più frequenti quando si inizia a prendere il medicinale o quando si passa a dosi più elevate. Molto probabilmente gli effetti collaterali scompariranno gradualmente man mano che il suo corpo si abituerà alla medicina.

I disturbi gastrointestinali quali nausea, vomito, diarrea, bruciori di stomaco, mal di stomaco e perdita di appetito sono gli effetti collaterali più comuni come pure vertigini, mal di testa, agitazione, confusione, depressione, debolezza, sensazione di fatica, raffreddori, cistiti, cadute e disturbi del sonno. Meno frequentemente alcuni pazienti si sono lamentati di sudorazione, una sensazione generale di malessere, perdita di peso e tremori. Se tuttavia tali disturbi dovessero persistere, avvisi il Suo medico curante.

In rari casi i pazienti hanno lamentato dolori al petto, sensazione di svenire o emorragia gastrointestinale (sangue nelle feci o nel vomito). Se si dovessero verificare questi sintomi, contatti il Suo medico curante perchè potrebbe aver bisogno di assistenza medica.

Inoltre contatti il Suo medico curante o il farmacista nel caso lamentasse altri disturbi non descritti in questo foglietto.

6. CONDIZIONI DI CONSERVAZIONE

- Non assumere PROMETAX dopo la data di scadenza riportata sulla confezione.
- Conservare PROMETAX a temperatura inferiore a 30°C.
- Tenere PROMETAX in un posto sicuro e lontano dalla portata dei bambini.

7. A CHI RIVOLGERSI PER ULTERIORI INFORMAZIONI

Per altre informazioni su PROMETAX La preghiamo di mettersi in contatto con il rappresentante locale del Titolare dell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio:

Belgique/België/Belgien
Novartis Pharma S.A.
Chaussée de Haecht / Haachtsesteenweg 226
1030 Bruxelles/Brussel
Tel.: +32 2 246 16 11

Danmark
Novartis Healthcare A/S
Lyngbyvej 172
2100 København Ø
Tel.: +45 39 16 84 00

Deutschland
Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Nürnberg
Tel.: +49 911 273 0

Ελλάδα
Novartis (Hellas) A.E.B.E.
Λεωφόρος Ανθούσας
GR 15344 Ανθούσα
Tel.: + 30 1 28 11 712

España
Laboratorios Dr. Esteve S.A.
Av. Mare de Déu de Montserrat 221
08041 Barcelona
Tel.: +34 93 446 6000

France
Novartis Pharma S.A.
2 et 4, rue Lionel Terray
92500 Rueil-Malmaison
Tel.: +33 1 55 47 66 00

Ireland
Novartis Ireland Limited
Beech House
Beech Hill Office Campus
Clonskeagh
Dublin 4
Tel.: +353 1 260 12 55

Italia
Sigma-Tau
Industrie Farmaceutiche Riunite S.p.A.
Via Pontina km 30,400
00040 Pomezia (Roma)
Tel.: +39 06 91 391

Luxembourg
see Germany

Nederland
Novartis Pharma B.V.
Raapopseweg 1
6824 DP Arnhem
Tel.: +31 26 37 82 111

Österreich
Novartis Pharma GmbH
Brunner Strasse 59
Postfach 169
1235 Wien
Tel.: +43 1 86 6570

Portugal
MediBIAL, Produtos Medicos e Farmaceuticos, S.A.
Av da Siderurgia Nacional
4785 S. Mamede do Coronado
Tel.: +351 2 986 6100

Suomi/Finland
Novartis Finland Oy
Metsänneidonkuja / Skogsjungfrugränden 10
02130 Espoo / Esbo
Tel.: +358 9 61 33 22 11

Sverige
Novartis Sverige AB
Novartis Laekemedel
Kemistvaegen 1
183 11 Täby
Tel.: +46 8 732 32 00

United Kingdom
Novartis Pharmaceuticals UK Ltd.
Frimley Business Park
Frimley
Camberley
Surrey GU16 5SG
Tel.: 07000 393566

8. DATA DI REVISIONE DEL FOGLIETTO ILLUSTRATIVO

PROMETAX 3 mg CAPSULE RIGIDE
Rivastigmina

Il presente foglietto illustrativo contiene informazioni utili per l'impiego di PROMETAX. Le raccomandiamo pertanto una attenta lettura prima di cominciare l'assunzione del farmaco. Per qualsiasi ulteriore delucidazione o dubbio si rivolga al Suo medico curante o al farmacista.

1. CHE COSA CONTIENE PROMETAX

Che cosa c'è nella confezione?

Il nome della Sua medicina è PROMETAX. Contiene il principio attivo rivastigmina (come sale idrogeno tartrato). Ogni capsula di gelatina dura contiene 3 mg di rivastigmina.

Le capsule di PROMETAX contengono inoltre i seguenti eccipienti: metilidrossipropilcellulosa, magnesio stearato, cellulosa microcristallina, silice precipitata, gelatina, ossido di ferro giallo (E172), ossido di ferro rosso (E172) e titanio biossido (E 171).

Le capsule di PROMETAX sono disponibili in blister da 14 capsule confezionati in scatole contenenti 2, 4 o 8 strisce (= 28, 56 o 112 capsule).

Gruppo farmacoterapeutico

PROMETAX appartiene ad una classe di sostanze denominate inibitori dell'acetilcolinesterasi.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex RH12 5AB
Regno Unito

Produttore:

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Norimberga
Germania

2. A CHE COSA SERVE PROMETAX

PROMETAX è utilizzato per il trattamento sintomatico della malattia di Alzeheimer di grado lieve o moderatamente grave.

3. PRIMA DI ASSUMERE PROMETAX

Prima di cominciare con l'assunzione di PROMETAX è importante leggere il seguente paragrafo e chiarire qualsiasi dubbio con il Suo medico curante.

Quando non deve essere usato PROMETAX?

Lei non deve usare PROMETAX se è allergico ad una delle sostanze elencate nel paragrafo 1 di questo foglietto, se ha già avuto una reazione allergica ad un farmaco simile a questo o in caso di grave compromissione epatica.

Posso prendere PROMETAX se sono incinta o se sto allattando?

Dica al Suo medico curante se è incinta o se ha in programma una gravidanza: in caso di gravidanza, prima di prendere PROMETAX bisogna valutare il beneficio di PROMETAX in rapporto agli effetti potenziali sul feto.

Le donne non devono allattare durante il trattamento con PROMETAX.

Posso assumere PROMETAX se ho altre malattie?

Se Lei ha oppure ha già avuto insufficienza renale o compromissione epatica, un battito cardiaco irregolare, un'ulcera peptica in fase attiva, asma o altri gravi disturbi respiratori, difficoltà ad urinare, o convulsioni, il Suo medico curante potrà visitarla con maggior frequenza durante la terapia con questo farmaco.

Posso guidare o utilizzare macchine?

Il Suo medico curante Le dirà se la Sua malattia Le consente di guidare o utilizzare macchine con sicurezza.

PROMETAX può causare vertigini e sonnolenza, soprattutto all'inizio del trattamento o quando si aumenta la dose. Quindi Lei deve aspettare di sapere quali effetti Le provoca il farmaco prima di iniziare queste attività.

Posso assumere PROMETAX se sto già prendendo altri farmaci?

Generalmente è possibile continuare ad assumere altri farmaci. Si assicuri in ogni caso che il Suo medico curante sappia che sta prendendo o sta per prendere altre medicine, incluse quelle per le quali non è necessaria la ricetta medica.

Se si deve sottoporre ad un intervento chirurgico ed è in terapia con PROMETAX, deve informare il medico prima di essere sottoposto ad anestesia, poichè PROMETAX può esagerare gli effetti di alcuni miorilassanti durante l'anestesia.

PROMETAX non deve essere somministrato in concomitanza con altri farmaci simili che possono interferire con l'attività dei medicinali anticolinergici.

4. COME UTILIZZARE PROMETAX IN MODO APPROPRIATO

Questo farmaco è indicato solo per lei. Non deve essere dato a nessun altro e non può essere utilizzato per il trattamento di altri disturbi. Non deve essere somministrato ai bambini.

Deglutire le capsule con una bevanda, senza romperle né masticarle.

Dovrebbe prendere PROMETAX due volte al giorno, una capsula a colazione e l'altra a cena.

Il Suo medico curante Le dirà che dose di PROMETAX prendere, partendo con una dose bassa ed aumentandola gradualmente sulla base della Sua risposta al trattamento. La dose più alta che può essere presa è 6 mg due volte al giorno.

Per trarre vantaggio dal trattamento deve prendere la medicina tutti i giorni.

Informi la persona che si sta prendendo cura di Lei di essere in trattamento con PROMETAX.

La prescrizione di questa medicina necessita del consiglio di uno specialista prima di iniziare a prenderla e una valutazione periodica dei benefici terapeutici. Il Suo medico controllerà anche il Suo peso corporeo mentre sta prendendo questa medicina.

In caso di sovradosaggio

Avvisi il Suo medico curante se per errore Lei ha preso una dose di farmaco maggiore di quella che Le è stato detto di prendere. Lei può aver bisogno di cure mediche. Alcune persone che per errore hanno preso una quantità eccessiva di PROMETAX hanno lamentato nausea, vomito e diarrea.

Cosa succede se mi dimentico una dose?

Se scopre di aver dimenticato di prendere la Sua dose di PROMETAX, aspetti e prenda la dose seguente all'orario previsto.

5. EFFETTI COLLATERALI DI PROMETAX

Tendenzialmente, gli effetti collaterali sono più frequenti quando si inizia a prendere il medicinale o quando si passa a dosi più elevate. Molto probabilmente gli effetti collaterali scompariranno gradualmente man mano che il suo corpo si abituerà alla medicina.

I disturbi gastrointestinali quali nausea, vomito, diarrea, bruciori di stomaco, mal di stomaco e perdita di appetito sono gli effetti collaterali più comuni come pure vertigini, mal di testa, agitazione, confusione, depressione, debolezza sensazione di fatica, raffreddori, cistiti, cadute e disturbi del sonno. Meno frequentemente alcuni pazienti si sono lamentati di sudorazione, una sensazione generale di malessere, perdita di peso e tremori. Se tuttavia tali disturbi dovessero persistere, avvisi il Suo medico curante.

In rari casi i pazienti hanno lamentato dolori al petto, sensazione di svenire o emorragia gastrointestinale (sangue nelle feci o nel vomito). Se si dovessero verificare questi sintomi, contatti il *Suo medico curante perchè potrebbe aver bisogno di assistenza medica.*

Inoltre contatti il Suo medico curante o il farmacista nel caso lamentasse altri disturbi non descritti in questo foglietto.

6. CONDIZIONI DI CONSERVAZIONE

- Non assumere PROMETAX dopo la data di scadenza riportata sulla confezione.
- Conservare PROMETAX a temperatura inferiore a 30°C.
- Tenere PROMETAX in un posto sicuro e lontano dalla portata dei bambini.

7. A CHI RIVOLGERSI PER ULTERIORI INFORMAZIONI

Per altre informazioni su PROMETAX La preghiamo di mettersi in contatto con il rappresentante locale del Titolare dell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio:

Belgique/België/Belgien
Novartis Pharma S.A.
Chaussée de Haecht / Haachtsesteenweg 226
1030 Bruxelles/Brussel
Tel.: +32 2 246 16 11

Luxembourg
see Germany

Danmark
Novartis Healthcare A/S
Lyngbyvej 172
2100 København Ø
Tel.: +45 39 16 84 00

Nederland
Novartis Pharma B.V.
Raapopseweg 1
6824 DP Arnhem
Tel.: +31 26 37 82 111

Deutschland
Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Nürnberg
Tel.: +49 911 273 0

Österreich
Novartis Pharma GmbH
Brunner Strasse 59
Postfach 169
1235 Wien
Tel.: +43 1 86 6570

Ελλάδα
Novartis (Hellas) A.E.B.E.
Λεωφόρος Ανθούσας
GR 15344 Ανθούσα
Tel.: + 30 1 28 11 712

Portugal
MediBIAL, Produtos Medicos e Farmacкuticos, S.A.
Av da Siderurgia Nacional
4785 S. Mamede do Coronado
Tel.: +351 2 986 6100

España
Laboratorios Dr. Esteve S.A.
Av. Mare de Déu de Montserrat 221
08041 Barcelona
Tel.: +34 93 446 6000

Suomi/Finland
Novartis Finland Oy
Metsänneidonkuja / Skogsjungfrugränden 10
02130 Espoo / Esbo
Tel.: +358 9 61 33 22 11

France
Novartis Pharma S.A.
2 et 4, rue Lionel Terray
92500 Rueil-Malmaison
Tel.: +33 1 55 47 66 00

Sverige
Novartis Sverige AB
Novartis Laekemedel
Kemistvaegen 1
183 11 Täby
Tel.: +46 8 732 32 00

Ireland
Novartis Ireland Limited
Beech House
Beech Hill Office Campus
Clonskeagh
Dublin 4
Tel.: +353 1 260 12 55

United Kingdom
Novartis Pharmaceuticals UK Ltd.
Frimley Business Park
Frimley
Camberley
Surrey GU16 5SG
Tel.: 07000 393566

Italia
Sigma-Tau
Industrie Farmaceutiche Riunite S.p.A.
Via Pontina km 30,400
00040 Pomezia (Roma)
Tel.: +39 06 91391

8. DATA DI REVISIONE DEL FOGLIETTO ILLUSTRATIVO

PROMETAX 4,5 mg CAPSULE RIGIDE
Rivastigmina

Il presente foglietto illustrativo contiene informazioni utili per l'impiego di PROMETAX. Le raccomandiamo pertanto una attenta lettura prima di cominciare l'assunzione del farmaco. Per qualsiasi ulteriore delucidazione o dubbio si rivolga al Suo medico curante o al farmacista.

1. CHE COSA CONTIENE PROMETAX

Che cosa c'è nella confezione?

Il nome della Sua medicina è PROMETAX. Contiene il principio attivo rivastigmina (come sale idrogeno tartrato). Ogni capsula di gelatina dura contiene 4,5 mg di rivastigmina.

Le capsule di PROMETAX contengono inoltre i seguenti eccipienti: metilidrossipropilcellulosa, magnesio stearato, cellulosa microcristallina, silice precipitata, gelatina, ossido di ferro giallo (E172), ossido di ferro rosso (E172) e titanio biossido (E 171).

Le capsule di PROMETAX sono disponibili in blister da 14 capsule confezionati in scatole contenenti 2, 4 o 8 strisce (= 28, 56 o 112 capsule).

Gruppo farmacoterapeutico

PROMETAX appartiene ad una classe di sostanze denominate inibitori dell'acetilcolinesterasi.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex RH12 5AB
Regno Unito

Produttore:

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Norimberga
Germania

2. A CHE COSA SERVE PROMETAX

PROMETAX è utilizzato per il trattamento sintomatico della malattia di Alzeheimer di grado lieve o moderatamente grave.

3. PRIMA DI ASSUMERE PROMETAX

Prima di cominciare con l'assunzione di PROMETAX è importante leggere il seguente paragrafo e chiarire qualsiasi dubbio con il Suo medico curante.

Quando non deve essere usato PROMETAX?

Lei non deve usare PROMETAX se è allergico ad una delle sostanze elencate nel paragrafo 1 di questo foglietto, se ha già avuto una reazione allergica ad un farmaco simile a questo o in caso di grave compromissione epatica.

Posso prendere PROMETAX se sono incinta o se sto allattando?

Dica al Suo medico curante se è incinta o se ha in programma una gravidanza: in caso di gravidanza, prima di prendere PROMETAX bisogna valutare il beneficio di PROMETAX in rapporto agli effetti potenziali sul feto.

Le donne non devono allattare durante il trattamento con PROMETAX.

Posso assumere PROMETAX se ho altre malattie?

Se Lei ha oppure ha già avuto insufficienza renale o compromissione epatica, un battito cardiaco irregolare, un'ulcera peptica in fase attiva, asma o altri gravi disturbi respiratori, difficoltà ad urinare, o convulsioni, il Suo medico curante potrà visitarla con maggior frequenza durante la terapia con questo farmaco.

Posso guidare o utilizzare macchine?

Il Suo medico curante Le dirà se la Sua malattia Le consente di guidare o utilizzare macchine con sicurezza.

PROMETAX può causare vertigini e sonnolenza, soprattutto all'inizio del trattamento o quando si aumenta la dose. Quindi Lei deve aspettare di sapere quali effetti Le provoca il farmaco prima di iniziare queste attività.

Posso assumere PROMETAX se sto già prendendo altri farmaci?

Generalmente è possibile continuare ad assumere altri farmaci. Si assicuri in ogni caso che il Suo medico curante sappia che sta prendendo o sta per prendere altre medicine, incluse quelle per le quali non è necessaria la ricetta medica.

Se si deve sottoporre ad un intervento chirurgico ed è in terapia con PROMETAX, deve informare il medico prima di essere sottoposto ad anestesia, poichè PROMETAX può esagerare gli effetti di alcuni miorilassanti durante l'anestesia.

PROMETAX non deve essere somministrato in concomitanza con altri farmaci simili che possono interferire con l'attività dei medicinali anticolinergici.

4. COME UTILIZZARE PROMETAX IN MODO APPROPRIATO

Questo farmaco è indicato solo per lei. Non deve essere dato a nessun altro e non può essere utilizzato per il trattamento di altri disturbi. Non deve essere somministrato ai bambini.

Deglutire le capsule con una bevanda, senza romperle né masticarle.

Dovrebbe prendere PROMETAX due volte al giorno, una capsula a colazione e l'altra a cena.

Il Suo medico curante Le dirà che dose di PROMETAX prendere, partendo con una dose bassa ed aumentandola gradualmente sulla base della Sua risposta al trattamento. La dose più alta che può essere presa è 6 mg due volte al giorno.

Per trarre vantaggio dal trattamento deve prendere la medicina tutti i giorni.

Informi la persona che si sta prendendo cura di Lei di essere in trattamento con PROMETAX.

La prescrizione di questa medicina necessita del consiglio di uno specialista prima di iniziare a prenderla e una valutazione periodica dei benefici terapeutici. Il Suo medico controllerà anche il Suo peso corporeo mentre sta prendendo questa medicina.

In caso di sovradosaggio

Avvisi il Suo medico curante se per errore Lei ha preso una dose di farmaco maggiore di quella che Le è stato detto di prendere. Lei può aver bisogno di cure mediche. Alcune persone che per errore hanno preso una quantità eccessiva di PROMETAX hanno lamentato nausea, vomito e diarrea.

Cosa succede se mi dimentico una dose?

Se scopre di aver dimenticato di prendere la Sua dose di PROMETAX, aspetti e prenda la dose seguente all'orario previsto.

5. EFFETTI COLLATERALI DI PROMETAX

Tendenzialmente, gli effetti collaterali sono più frequenti quando si inizia a prendere il medicinale o quando si passa a dosi più elevate. Molto probabilmente gli effetti collaterali scompariranno gradualmente man mano che il suo corpo si abituerà alla medicina.

I disturbi gastrointestinali quali nausea, vomito, diarrea, bruciori di stomaco, mal di stomaco e perdita di appetito sono gli effetti collaterali più comuni come pure vertigini, mal di testa, agitazione, confusione, depressione, debolezza, sensazione di fatica, raffreddori, cistiti, cadute e disturbi del sonno. Meno frequentemente alcuni pazienti si sono lamentati di sudorazione, una sensazione generale di malessere, perdita di peso e tremori. Se tuttavia tali disturbi dovessero persistere, avvisi il Suo medico curante.

In rari casi i pazienti hanno lamentato dolori al petto, sensazione di svenire o emorragia gastrointestinale (sangue nelle feci o nel vomito). Se si dovessero verificare questi sintomi, contatti il Suo medico curante perchè potrebbe aver bisogno di assistenza medica.

Inoltre contatti il Suo medico curante o il farmacista nel caso lamentasse altri disturbi non descritti in questo foglietto.

6. CONDIZIONI DI CONSERVAZIONE

- Non assumere PROMETAX dopo la data di scadenza riportata sulla confezione.
- Conservare PROMETAX a temperatura inferiore a 30°C.
- Tenere PROMETAX in un posto sicuro e lontano dalla portata dei bambini.

7. A CHI RIVOLGERSI PER ULTERIORI INFORMAZIONI

Per altre informazioni su PROMETAX La preghiamo di mettersi in contatto con il rappresentante locale del Titolare dell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio:

Belgique/België/Belgien
Novartis Pharma S.A.
Chaussée de Haecht / Haachtsesteenweg 226
1030 Bruxelles/Brussel
Tel.: +32 2 246 16 11

Luxembourg
see Germany

Danmark
Novartis Healthcare A/S
Lyngbyvej 172
2100 København Ø
Tel.: +45 39 16 84 00

Nederland
Novartis Pharma B.V.
Raapopseweg 1
6824 DP Arnhem
Tel.: +31 26 37 82 111

Deutschland
Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Nürnberg
Tel.: +49 911 273 0

Österreich
Novartis Pharma GmbH
Brunner Strasse 59
Postfach 169
1235 Wien
Tel.: +43 1 86 6570

Ελλάδα
Novartis (Hellas) A.E.B.E.
Λεωφόρος Ανθούσας
GR 15344 Ανθούσα
Tel.: + 30 1 28 11 712

Portugal
MediBIAL, Produtos Medicos e Farmaceuticos, S.A.
Av da Siderurgia Nacional
4785 S. Mamede do Coronado
Tel.: +351 2 986 6100

España
Laboratorios Dr. Esteve S.A.
Av. Mare de Déu de Montserrat 221
08041 Barcelona
Tel.: +34 93 446 6000

Suomi/Finland
Novartis Finland Oy
Metsänneidonkuja / Skogsjungfrugränden 10
02130 Espoo / Esbo
Tel.: +358 9 61 33 22 11

France
Novartis Pharma S.A.
2 et 4, rue Lionel Terray
92500 Rueil-Malmaison
Tel.: +33 1 55 47 66 00

Sverige
Novartis Sverige AB
Novartis Laekemedel
Kemistvaegen 1
183 11 Täby
Tel.: +46 8 732 32 00

Ireland
Novartis Ireland Limited
Beech House
Beech Hill Office Campus
Clonskeagh
Dublin 4
Tel.: +353 1 260 12 55

United Kingdom
Novartis Pharmaceuticals UK Ltd.
Frimley Business Park
Frimley
Camberley
Surrey GU16 5SG
Tel.: 07000 393566

Italia
Sigma-Tau
Industrie Farmaceutiche Riunite S.p.A.
Via Pontina km 30,400
00040 Pomezia (Roma)
Tel.: +39 06 91 391

8. DATA DI REVISIONE DEL FOGLIETTO ILLUSTRATIVO

PROMETAX 6 mg CAPSULE RIGIDE
Rivastigmina

Il presente foglietto illustrativo contiene informazioni utili per l'impiego di PROMETAX. Le raccomandiamo pertanto una attenta lettura prima di cominciare l'assunzione del farmaco. Per qualsiasi ulteriore delucidazione o dubbio si rivolga al Suo medico curante o al farmacista.

1. CHE COSA CONTIENE PROMETAX

Che cosa c'è nella confezione?

Il nome della Sua medicina è PROMETAX. Contiene il principio attivo rivastigmina (come sale idrogeno tartrato). Ogni capsula di gelatina dura contiene 6 mg di rivastigmina.

Le capsule di PROMETAX contengono inoltre i seguenti eccipienti: metilidrossipropilcellulosa, magnesio stearato, cellulosa microcristallina, silice precipitata, gelatina, ossido di ferro giallo (E172), ossido di ferro rosso (E172) e titanio biossido (E 171).

Le capsule di PROMETAX sono disponibili in blister da 14 capsule confezionati in scatole contenenti 2, 4 o 8 strisce (= 28, 56 o 112 capsule).

Gruppo farmacoterapeutico

PROMETAX appartiene ad una classe di sostanze denominate inibitori dell'acetilcolinesterasi.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex RH12 5AB
Regno Unito

Produttore:

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Norimberga
Germania

2. A CHE COSA SERVE PROMETAX

PROMETAX è utilizzato per il trattamento sintomatico della malattia di Alzeheimer di grado lieve o moderatamente grave.

3. PRIMA DI ASSUMERE PROMETAX

Prima di cominciare con l'assunzione di PROMETAX è importante leggere il seguente paragrafo e chiarire qualsiasi dubbio con il Suo medico curante.

Quando non deve essere usato PROMETAX?

Lei non deve usare PROMETAX se è allergico ad una delle sostanze elencate nel paragrafo 1 di questo foglietto, se ha già avuto una reazione allergica ad un farmaco simile a questo o in caso di grave compromissione epatica.

Posso prendere PROMETAX se sono incinta o se sto allattando?

Dica al Suo medico curante se è incinta o se ha in programma una gravidanza: in caso di gravidanza, prima di prendere PROMETAX bisogna valutare il beneficio di PROMETAX in rapporto agli effetti potenziali sul feto.

Le donne non devono allattare durante il trattamento con PROMETAX.

Posso assumere PROMETAX se ho altre malattie?

Se I ·i h oppure ha già avuto insufficienza renale o compromissione epatica, un battito cardiaco irregolare, un'ulcera peptica in fase attiva, asma o altri gravi disturbi respiratori, difficoltà ad urinare, o convulsioni, il Suo medico curante potrà visitarla con maggior frequenza durante la terapia con questo farmaco.

Posso guidare o utilizzare macchine?

Il Suo medico curante Le dirà se la Sua malattia Le consente di guidare o utilizzare macchine con sicurezza.

PROMETAX può causare vertigini e sonnolenza, soprattutto all'inizio del trattamento o quando si aumenta la dose. Quindi Lei deve aspettare di sapere quali effetti Le provoca il farmaco prima di iniziare queste attività.

Posso assumere PROMETAX se sto già prendendo altri farmaci?

Generalmente è possibile continuare ad assumere altri farmaci. Si assicuri in ogni caso che il Suo medico curante sappia che sta prendendo o sta per prendere altre medicine, incluse quelle per le quali non è necessaria la ricetta medica.

Se si deve sottoporre ad un intervento chirurgico ed è in terapia con PROMETAX, deve informare il medico prima di essere sottoposto ad anestesia, poichè PROMETAX può esagerare gli effetti di alcuni miorilassanti durante l'anestesia.

PROMETAX non deve essere somministrato in concomitanza con altri farmaci simili che possono interferire con l'attività dei medicinali anticolinergici.

4. COME UTILIZZARE PROMETAX IN MODO APPROPRIATO

Questo farmaco è indicato solo per lei. Non deve essere dato a nessun altro e non può essere utilizzato per il trattamento di altri disturbi. Non deve essere somministrato ai bambini.

Deglutire le capsule con una bevanda, senza romperle né masticarle.

Dovrebbe prendere PROMETAX due volte al giorno, una capsula a colazione e l'altra a cena.

Il Suo medico curante Le dirà che dose di PROMETAX prendere, partendo con una dose bassa ed aumentandola gradualmente sulla base della Sua risposta al trattamento. La dose più alta che può essere presa è 6 mg due volte al giorno.

Per trarre vantaggio dal trattamento deve prendere la medicina tutti i giorni.

Informi la persona che si sta prendendo cura di Lei di essere in trattamento con PROMETAX.

La prescrizione di questa medicina necessita del consiglio di uno specialista prima di iniziare a prenderla e una valutazione periodica dei benefici terapeutici. Il Suo medico controllerà anche il Suo peso corporeo mentre sta prendendo questa medicina.

In caso di sovradosaggio

Avvisi il Suo medico curante se per errore Lei ha preso una dose di farmaco maggiore di quella che Le è stato detto di prendere. Lei può aver bisogno di cure mediche. Alcune persone che per errore hanno preso una quantità eccessiva di PROMETAX hanno lamentato nausea, vomito e diarrea.

Cosa succede se mi dimentico una dose?

Se scopre di aver dimenticato di prendere la Sua dose di PROMETAX, aspetti e prenda la dose seguente all'orario previsto.

5. EFFETTI COLLATERALI DI PROMETAX

Tendenzialmente, gli effetti collaterali sono più frequenti quando si inizia a prendere il medicinale o quando si passa a dosi più elevate. Molto probabilmente gli effetti collaterali scompariranno gradualmente man mano che il suo corpo si abituerà alla medicina.

I disturbi gastrointestinali quali nausea, vomito, diarrea, bruciori di stomaco, mal di stomaco e perdita di appetito sono gli effetti collaterali più comuni come pure vertigini, mal di testa, agitazione, confusione, depressione, debolezza, sensazione di fatica, raffreddori, cistiti, cadute e disturbi del sonno. Meno frequentemente alcuni pazienti si sono lamentati di sudorazione, una sensazione generale di malessere, perdita di peso e tremori. Se tuttavia tali disturbi dovessero persistere, avvisi il Suo medico curante.

In rari casi i pazienti hanno lamentato dolori al petto, sensazione di svenire o emorragia gastrointestinale (sangue nelle feci o nel vomito). Se si dovessero verificare questi sintomi, contatti il Suo medico curante perchè potrebbe aver bisogno di assistenza medica.

Inoltre contatti il Suo medico curante o il farmacista nel caso lamentasse altri disturbi non descritti in questo foglietto.

6. CONDIZIONI DI CONSERVAZIONE

- Non assumere PROMETAX dopo la data di scadenza riportata sulla confezione.
- Conservare PROMETAX a temperatura inferiore a 30°C.
- Tenere PROMETAX in un posto sicuro e lontano dalla portata dei bambini.

7. A CHI RIVOLGERSI PER ULTERIORI INFORMAZIONI

Per altre informazioni su PROMETAX La preghiamo di mettersi in contatto con il rappresentante locale del Titolare dell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio:

Belgique/België/Belgien
Novartis Pharma S.A.
Chaussée de Haecht / Haachtsesteenweg 226
1030 Bruxelles/Brussel
Tel.: +32 2 246 16 11

Luxembourg
see Germany

Danmark
Novartis Healthcare A/S
Lyngbyvej 172
2100 København Ø
Tel.: +45 39 16 84 00

Nederland
Novartis Pharma B.V.
Raapopseweg 1
6824 DP Arnhem
Tel.: +31 26 37 82 111

Deutschland
Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Nürnberg
Tel.: +49 911 273 0

Österreich
Novartis Pharma GmbH
Brunner Strasse 59
Postfach 169
1235 Wien
Tel.: +43 1 86 6570

Ελλάδα
Novartis (Hellas) A.E.B.E.
Λεωφόρος Ανθούσας
GR 15344 Ανθούσα
Tel.: + 30 1 28 11 712

Portugal
MediBIAL, Produtos Medicos e Farmaceuticos, S.A.
Av da Siderurgia Nacional
4785 S. Mamede do Coronado
Tel.: +351 2 986 6100

España
Laboratorios Dr. Esteve S.A.
Av. Mare de Déu de Montserrat 221
08041 Barcelona
Tel.: +34 93 446 6000

Suomi/Finland
Novartis Finland Oy
Metsänneidonkuja / Skogsjungfrugränden 10
02130 Espoo / Esbo
Tel.: +358 9 61 33 22 11

France
Novartis Pharma S.A.
2 et 4, rue Lionel Terray
92500 Rueil-Malmaison
Tel.: +33 1 55 47 66 00

Sverige
Novartis Sverige AB
Novartis Laekemedel
Kemistvaegen 1
183 11 Täby
Tel.: +46 8 732 32 00

Ireland
Novartis Ireland Limited
Beech House
Beech Hill Office Campus
Clonskeagh
Dublin 4
Tel.: +353 1 260 12 55

United Kingdom
Novartis Pharmaceuticals UK Ltd.
Frimley Business Park
Frimley
Camberley
Surrey GU16 5SG
Tel.: 07000 393566

Italia
Sigma-Tau
Industrie Farmaceutiche Riunite S.p.A.
Via Pontina km 30,400
00040 Pomezia (Roma)
Tel.: +39 06 91 391

8. DATA DI REVISIONE DEL FOGLIETTO ILLUSTRATIVO

99A2449

DOMENICO CORTESANI, *direttore*

FRANCESCO NOCITA, *redattore*
ALFONSO ANDRIANI, *vice redattore*

(2651374/1) Roma Istituto Poligrafico e Zecca dello Stato S.

ISTITUTO POLIGRAFICO E ZECCA DELLO STATO

LIBRERIE CONCESSIONARIE PRESSO LE QUALI È IN VENDITA LA GAZZETTA UFFICIALE

ABRUZZO

◇ **CHIETI**
LIBRERIA PIROLA MAGGIOLI - DE LUCA
Via A. Herio, 21
◇ **L'AQUILA**
LIBRERIA LA LUNA
Viale Persichetti, 9/A
◇ **PESCARA**
LIBRERIA COSTANTINI DIDATTICA
Corso V. Emanuele, 146
LIBRERIA DELL'UNIVERSITÀ
Via Galilei (ang. via Gramsci)
◇ **SULMONA**
LIBRERIA UFFICIO IN
Circonv. Occidentale, 10
◇ **TERAMO**
LIBRERIA DE LUCA
Via Riccitelli, 6

BASILICATA

◇ **MATERA**
LIBRERIA MONTEMURRO
Via delle Beccherie, 69
◇ **POTENZA**
LIBRERIA PAGGI ROSA
Via Pretoria

CALABRIA

◇ **CATANZARO**
LIBRERIA NISTICÒ
Via A. Daniele, 27
◇ **COSENZA**
LIBRERIA DOMUS
Via Monte Santo, 70/A
◇ **PALMI**
LIBRERIA IL TEMPERINO
Via Roma, 31
◇ **REGGIO CALABRIA**
LIBRERIA L'UFFICIO
Via B. Buozzi, 23/A/B/C
◇ **VIBO VALENTIA**
LIBRERIA AZZURRA
Corso V. Emanuele III

CAMPANIA

◇ **ANGRI**
CARTOLIBRERIA AMATO
Via dei Goti, 11
◇ **AVELLINO**
LIBRERIA GUIDA 3
Via Vasto, 15
LIBRERIA PIROLA MAGGIOLI
Via Matteotti, 30-32
CARTOLIBRERIA CESA
Via G. Nappi, 47
◇ **BENEVENTO**
LIBRERIA LA GIUDIZIARIA
Via F. Paga, 11
LIBRERIA MASONE
Viale Rettori, 71
◇ **CASERTA**
LIBRERIA GUIDA 3
Via Caduti sul Lavoro, 29-33
◇ **CASTELLAMMARE DI STABIA**
LINEA SCUOLA
Via Raiola, 69/D
◇ **CAVA DEI TIRRENI**
LIBRERIA RONDINELLA
Corso Umberto I, 253
◇ **ISCHIA PORTO**
LIBRERIA GUIDA 3
Via Sogliuzzo
◇ **NAPOLI**
LIBRERIA LEGISLATIVA MAJOLO
Via Caravita, 30
LIBRERIA GUIDA 1
Via Portalba, 20-23
LIBRERIA L'ATENEO
Viale Augusto, 168-170
LIBRERIA GUIDA 2
Via Merliani, 118
LIBRERIA I.B.S.
Salita del Casale, 18
◇ **NOCERA INFERIORE**
LIBRERIA LEGISLATIVA CRISCUOLO
Via Fava, 51;
◇ **POLLA**
CARTOLIBRERIA GM
Via Crispi
◇ **SALERNO**
LIBRERIA GUIDA
Corso Garibaldi, 142

EMILIA-ROMAGNA

◇ **BOLOGNA**
LIBRERIA GIURIDICA CERUTI
Piazza Tribunali, 5/F
LIBRERIA PIROLA MAGGIOLI
Via Castiglione, 1/C
GIURIDICA EDINFORM
Via delle Scuole, 38
◇ **CARPI**
LIBRERIA BULGARELLI
Corso S. Cabassi, 15
◇ **CESENA**
LIBRERIA BETTINI
Via Vescovado, 5
◇ **FERRARA**
LIBRERIA PASELLO
Via Canonica, 16-18
◇ **FORLÌ**
LIBRERIA CAPPELLI
Via Lazzaretto, 51
LIBRERIA MODERNA
Corso A. Diaz, 12
◇ **MODENA**
LIBRERIA GOLIARDICA
Via Berengario, 60
◇ **PARMA**
LIBRERIA PIROLA PARMA
Via Farini, 34/D
◇ **PIACENZA**
NUOVA TIPOGRAFIA DEL MAINO
Via Quattro Novembre, 160
◇ **RAVENNA**
LIBRERIA GIURIDICA DI FERMANI MAURIZIO
Via Corrado Ricci, 12
◇ **REGGIO EMILIA**
LIBRERIA MODERNA
Via Farini, 1/M
◇ **RIMINI**
LIBRERIA DEL PROFESSIONISTA
Via XXII Giugno, 3

FRIULI-VENEZIA GIULIA

◇ **GORIZIA**
CARTOLIBRERIA ANTONINI
Via Mazzini, 16
◇ **PORDENONE**
LIBRERIA MINERVA
Piazzale XX Settembre, 22/A
◇ **TRIESTE**
LIBRERIA TERGESTE
Piazza Borsa, 15 (gall. Tergesteo)
◇ **UDINE**
LIBRERIA BENEDETTI
Via Mercatovecchio, 13
LIBRERIA TARANTOLA
Via Vittorio Veneto, 20

LAZIO

◇ **FROSINONE**
LIBRERIA EDICOLA CARINCI
Piazza Madonna della Neve, s.n.c.
◇ **LATINA**
LIBRERIA GIURIDICA LA FORENSE
Viale dello Statuto, 28-30
◇ **RIETI**
LIBRERIA LA CENTRALE
Piazza V. Emanuele, 8
◇ **ROMA**
LIBRERIA ECONOMICO GIURIDICA
Via S. Maria Maggiore, 121
LIBRERIA DE MIRANDA
Viale G. Cesare, 51/E-F-G
LIBRERIA EDITALIA
Via dei Prefetti, 16 (Piazza del Parlamento)
LIBRERIA LAURUS ROBUFFO
Via San Martino della Battaglia, 35
LIBRERIA L'UNIVERSITARIA
Viale Ippocrate, 99
LIBRERIA IL TRITONE
Via Tritone, 61/A
LIBRERIA MEDICHINI
Via Marcantonio Colonna, 68-70
LA CONTABILE
Via Tuscolana, 1027
◇ **SORA**
LIBRERIA PIROLA MAGGIOLI
Via Abruzzo, 4
◇ **TIVOLI**
LIBRERIA MANNELLI
Viale Mannelli, 10
◇ **VITERBO**
LIBRERIA "AR"
Palazzo Uffici Finanziari - Loc. Pietrare
LIBRERIA DE SANTIS
Via Venezia Giulia, 5

LIGURIA

◇ **CHIAVARI**
CARTOLERIA GIORGINI
Piazza N.S. dell'Orto, 37-38
◇ **GENOVA**
LIBRERIA GIURIDICA DI A. TERENGHI
& DARIO CERIOLI
Galleria E. Martino, 9
◇ **IMPERIA**
LIBRERIA PIROLA MAGGIOLI - DI VIALE
Viale Matteotti, 43/A-45

LOMBARDIA

◇ **BERGAMO**
LIBRERIA LORENZELLI
Via G. D'Alzano, 5
◇ **BRESCIA**
LIBRERIA QUERINIANA
Via Trieste, 13
◇ **BRESSO**
LIBRERIA CORRIDONI
Via Corridoni, 11
◇ **BUSTO ARSIZIO**
CARTOLIBRERIA CENTRALE BORAGNO
Via Milano, 4
◇ **COMO**
LIBRERIA GIURIDICA BERNASCONI
Via Mentana, 15
◇ **GALLARATE**
LIBRERIA PIROLA MAGGIOLI
Via Pulicelli, 1 (ang. p. risorgimento)
LIBRERIA TOP OFFICE
Via Torino, 8
◇ **LECCO**
LIBRERIA PIROLA - DI LAZZARINI
Corso Mart. Liberazione, 100/A
◇ **LIPOMO**
EDITRICE CESARE NANI
Via Statale Briantea, 79
◇ **LODI**
LA LIBRERIA S.a.s.
Via Defendente, 32
◇ **MANTOVA**
LIBRERIA ADAMO DI PELLEGRINI
Corso Umberto I, 32
◇ **MILANO**
LIBRERIA CONCESSIONARIA
IPZS-CALABRESE
Galleria V. Emanuele II, 13-15
◇ **MONZA**
LIBRERIA DELL'ARENGARIO
Via Mapelli, 4
◇ **PAVIA**
LIBRERIA GALASSIA
Corso Mazzini, 28
◇ **SONDRIO**
LIBRERIA MAC
Via Caimi, 14
◇ **VARESE**
LIBRERIA PIROLA - DI MITRANO
Via Albuzzi, 8

Segue: **LIBRERIE CONCESSIONARIE PRESSO LE QUALI È IN VENDITA LA GAZZETTA UFFICIALE**

MARCHE

◇ **ANCONA**
LIBRERIA FOGOLA
Piazza Cavour, 4-5-6

◇ **ASCOLI PICENO**
LIBRERIA PROSPERI
Largo Crivelli, 8

◇ **MACERATA**
LIBRERIA UNIVERSITARIA
Via Don Minzoni, 6

◇ **PESARO**
LIBRERIA PROFESSIONALE MARCHIGIANA
Via Mameli, 34

◇ **S. BENEDETTO DEL TRONTO**
LA BIBLIOFILA
Via Ugo Bassi, 38

MOLISE

◇ **CAMPOBASSO**
LIBRERIA GIURIDICA DI.E.M.
Via Capriglione, 42-44
CENTRO LIBRARIO MOLISANO
Viale Manzoni, 81-83

PIEMONTE

◇ **ALBA**
CASA EDITRICE I.C.A.P.
Via Vittorio Emanuele, 19

◇ **ALESSANDRIA**
LIBRERIA INTERNAZIONALE BERTOLOTTI
Corso Roma, 122

◇ **BIELLA**
LIBRERIA GIOVANNACCI
Via Italia, 14

◇ **CUNEO**
CASA EDITRICE ICAP
Piazza dei Galimberti, 10

◇ **NOVARA**
EDIZIONI PIROLA E MODULISTICA
Via Costa, 32

◇ **TORINO**
CARTIERE MILIANI FABRIANO
Via Cavour, 17

◇ **VERBANIA**
LIBRERIA MARGAROLI
Corso Mameli, 55 - Intra

◇ **VERCELLI**
CARTOLIBRERIA COPPO
Via Galileo Ferraris, 70

PUGLIA

◇ **ALTAMURA**
LIBRERIA JOLLY CART
Corso V. Emanuele, 16

◇ **BARI**
CARTOLIBRERIA QUINTILIANO
Via Arcidiacono Giovanni, 9
LIBRERIA PALOMAR
Via P. Amedeo, 176/B
LIBRERIA LATERZA GIUSEPPE & FIGLI
Via Sparano, 134
LIBRERIA FRATELLI LATERZA
Via Crisanzio, 16

◇ **BRINDISI**
LIBRERIA PIAZZO
Corso Garibaldi, 38/A

◇ **CERIGNOLA**
LIBRERIA VASCIAVEO
Via Gubbio, 14

◇ **FOGGIA**
LIBRERIA PATIERNO
Via Dante, 21

◇ **LECCE**
LIBRERIA LECCE SPAZIO VIVO
Via Palmieri, 30

◇ **MANFREDONIA**
LIBRERIA IL PAPIRO
Corso Manfredi, 126

◇ **MOLFETTA**
LIBRERIA IL GHIGNO
Via Campanella, 24

◇ **TARANTO**
LIBRERIA FUMAROLA
Corso Italia, 229

SARDEGNA

◇ **CAGLIARI**
LIBRERIA F.LLI DESSÌ
Corso V. Emanuele, 30-32

◇ **ORISTANO**
LIBRERIA CANU
Corso Umberto I, 19

◇ **SASSARI**
LIBRERIA MESSAGGERIE SARDE
Piazza Castello, 11
LIBRERIA AKA
Via Roma, 42

SICILIA

◇ **ACIREALE**
LIBRERIA S.G.C. ESSEGICI S.a.s.
Via Caronda, 8-10
CARTOLIBRERIA BONANNO
Via Vittorio Emanuele, 194

◇ **AGRIGENTO**
TUTTO SHOPPING
Via Panoramica dei Templi, 17

◇ **CALTANISSETTA**
LIBRERIA SCIASCIA
Corso Umberto I, 111

◇ **CASTELVETRANO**
CARTOLIBRERIA MAROTTA & CALIA
Via Q. Sella, 106-108

◇ **CATANIA**
LIBRERIA LA PAGLIA
Via Etnea, 393
LIBRERIA ESSEGICI
Via F. Riso, 56
LIBRERIA RIOLO FRANCESCA
Via Vittorio Emanuele, 137

◇ **GIARRE**
LIBRERIA LA SENORITA
Corso Italia, 132-134

◇ **MESSINA**
LIBRERIA PIROLA MESSINA
Corso Cavour, 55

◇ **PALERMO**
LIBRERIA S.F. FLACCOVIO
Via Ruggero Settimo, 37
LIBRERIA FORENSE
Via Maqueda, 185
LIBRERIA S.F. FLACCOVIO
Piazza V. E. Orlando, 15-19
LIBRERIA MERCURIO LI.CA.M.
Piazza S. G. Bosco, 3
LIBRERIA DARIO FLACCOVIO
Viale Ausonia, 70
LIBRERIA CICALA INGUAGGIATO
Via Villaermosa, 28
LIBRERIA SCHOOL SERVICE
Via Galletti, 225

◇ **S. GIOVANNI LA PUNTA**
LIBRERIA DI LORENZO
Via Roma, 259

◇ **SIRACUSA**
LA LIBRERIA DI VALVO E SPADA
Piazza Euripide, 22

◇ **TRAPANI**
LIBRERIA LO BUE
Via Cascio Cortese, 8
LIBRERIA GIURIDICA DI SAFINA
Corso Italia, 81

TOSCANA

◇ **AREZZO**
LIBRERIA PELLEGRINI
Via Cavour, 42

◇ **FIRENZE**
LIBRERIA PIROLA «già Etruria»
Via Cavour, 46/R
LIBRERIA MARZOCCO
Via de' Martelli, 22/R
LIBRERIA ALFANI
Via Alfani, 84-86/R

◇ **GROSSETO**
NUOVA LIBRERIA
Via Mille, 6/A

◇ **LIVORNO**
LIBRERIA AMEDEO NUOVA
Corso Amedeo, 23-27
LIBRERIA IL PENTAFOGLIO
Via Fiorenza, 4/B

◇ **LUCCA**
LIBRERIA BARONI ADRI
Via S. Paolino, 45-47
LIBRERIA SESTANTE
Via Montanara, 37

◇ **MASSA**
LIBRERIA IL MAGGIOLINO
Via Europa, 19

◇ **PISA**
LIBRERIA VALLERINI
Via dei Mille, 13

◇ **PISTOIA**
LIBRERIA UNIVERSITARIA TURELLI
Via Macallè, 37

◇ **PRATO**
LIBRERIA GORI
Via Ricasoli, 25

◇ **SIENA**
LIBRERIA TICCI
Via delle Terme, 5-7

◇ **VIAREGGIO**
LIBRERIA IL MAGGIOLINO
Via Puccini, 38

TRENTINO-ALTO ADIGE

◇ **TRENTO**
LIBRERIA DISERTORI
Via Diaz, 11

UMBRIA

◇ **FOLIGNO**
LIBRERIA LUNA
Via Gramsci, 41

◇ **PERUGIA**
LIBRERIA SIMONELLI
Corso Vannucci, 82
LIBRERIA LA FONTANA
Via Sicilia, 53

◇ **TERNI**
LIBRERIA ALTEROCCA
Corso Tacito, 29

VENETO

◇ **BELLUNO**
LIBRERIA CAMPDEL
Piazza Martiri, 27/D

◇ **CONEGLIANO**
LIBRERIA CANOVA
Via Cavour, 6/B

◇ **PADOVA**
LIBRERIA DIEGO VALERI
Via Roma, 114
IL LIBRACCIO
Via Portello, 42

◇ **ROVIGO**
CARTOLIBRERIA PAVANELLO
Piazza V. Emanuele, 2

◇ **TREVISO**
CARTOLIBRERIA CANOVA
Via Calmaggiore, 31

◇ **VENEZIA**
CENTRO DIFFUSIONE PRODOTTI
EDITORIALI I.P.Z.S.
S. Marco 1893/B - Campo S. Fantin

◇ **VERONA**
LIBRERIA L.E.G.I.S.
Via Adigetto, 43
LIBRERIA GROSSO GHELFI BARBATO
Via G. Carducci, 44
LIBRERIA GIURIDICA EDITRICE
Via Costa, 5

◇ **VICENZA**
LIBRERIA GALLA 1880
Corso Palladio, 11

MODALITÀ PER LA VENDITA

La «Gazzetta Ufficiale» e tutte le altre pubblicazioni ufficiali sono in vendita al pubblico:
- **presso l'Agenzia dell'Istituto Poligrafico e Zecca dello Stato in ROMA: piazza G. Verdi, 10;**
- **presso le Librerie concessionarie indicate nelle pagine precedenti.**

Le richieste per corrispondenza devono essere inviate all'Istituto Poligrafico e Zecca dello Stato - Direzione Marketing e Commerciale Piazza G. Verdi, 10 00100 Roma, versando l'importo, maggiorato delle spese di spedizione, a mezzo del c/c postale n. 387001. Le inserzioni, come da norme riportate nella testata della parte seconda, si ricevono con pagamento anticipato, presso le agenzie in Roma e presso le librerie concessionarie.

PREZZI E CONDIZIONI DI ABBONAMENTO - 1999

Gli abbonamenti annuali hanno decorrenza dal 1° gennaio e termine al 31 dicembre 1999
i semestrali dal 1° gennaio al 30 giugno 1999 e dal 1° luglio al 31 dicembre 1999

PARTE PRIMA - SERIE GENERALE E SERIE SPECIALI
Ogni tipo di abbonamento comprende gli indici mensili

Tipo A Abbonamento ai fascicoli della serie generale, inclusi tutti i supplementi ordinari:
- annuale L. 508.000
- semestrale L. 289.000

Tipo A1 Abbonamento ai fascicoli della serie generale, inclusi i supplementi ordinari contenenti i provvedimenti legislativi:
- annuale L. 416.000
- semestrale L. 231.000

Tipo A2 - Abbonamento ai supplementi ordinari contenenti i provvedimenti non legislativi:
- annuale L. 115.500
- semestrale L. 69.000

Tipo B Abbonamento ai fascicoli della serie speciale destinata agli atti dei giudizi davanti alla Corte costituzionale:
- annuale L. 107.000
- semestrale L. 70.000

Tipo C Abbonamento ai fascicoli della serie speciale destinata agli atti delle Comunità europee:
- annuale L. 273.000
- semestrale L. 150.000

Tipo D - Abbonamento ai fascicoli della serie speciale destinata alle leggi ed ai regolamenti regionali:
- annuale L. 106.000
- semestrale L. 68.000

Tipo E - Abbonamento ai fascicoli della serie speciale destinata ai concorsi indetti dallo Stato e dalle altre pubbliche amministrazioni:
- annuale L. 267.000
- semestrale L. 145.000

Tipo F - *Completo.* Abbonamento ai fascicoli della serie generale, inclusi i supplementi ordinari contenenti i provvedimenti legislativi e non legislativi ed ai fascicoli delle quattro serie speciali (ex tipo F):
- annuale L. 1.097.000
- semestrale L. 593.000

Tipo F1 Abbonamento ai fascicoli della serie generale inclusi i supplementi ordinari contenenti i provvedimenti legislativi ed ai fascicoli delle quattro serie speciali (escluso il tipo A2):
- annuale L. 982.000
- semestrale L. 520.000

Integrando con la somma di **L. 150.000** *il versamento relativo al tipo di abbonamento della* Gazzetta Ufficiale *- parte prima - prescelto, si riceverà anche l'Indice repertorio annuale cronologico per materie 1999.*

Prezzo di vendita di un fascicolo separato della *serie generale*	L.	1.500
Prezzo di vendita di un fascicolo separato delle *serie speciali I, II e III,* ogni 16 pagine o frazione	L.	1.500
Prezzo di vendita di un fascicolo della *IV serie speciale «Concorsi ed esami»*	L.	2.800
Prezzo di vendita di un fascicolo *indici mensili,* ogni 16 pagine o frazione	L.	1.500
Supplementi ordinari per la vendita a fascicoli separati, ogni 16 pagine o frazione	L.	1.500
Supplementi straordinari per la vendita a fascicoli, ogni 16 pagine o frazione	L.	1.500

Supplemento straordinario «Bollettino delle estrazioni»

Abbonamento annuale	L.	162.000
Prezzo di vendita di un fascicolo, ogni 16 pagine o frazione	L.	1.500

Supplemento straordinario «Conto riassuntivo del Tesoro»

Abbonamento annuale	L.	105.000
Prezzo di vendita di un fascicolo separato	L.	8.000

Gazzetta Ufficiale su MICROFICHES - 1999
(Serie generale - Supplementi ordinari - Serie speciali)

Abbonamento annuo (52 spedizioni raccomandate settimanali)	L.	1.300.000
Vendita singola: ogni microfiches contiene fino a 96 pagine di Gazzetta Ufficiale	L.	1.500
Contributo spese per imballaggio e spedizione raccomandata (da 1 a 10 microfiches)	L.	4.000

N.B. — Per l'estero i suddetti prezzi sono aumentati del 30%.

PARTE SECONDA - INSERZIONI

Abbonamento annuale	L.	474.000
Abbonamento semestrale	L.	283.000
Prezzo di vendita di un fascicolo, ogni 16 pagine o frazione	L.	1.550

I prezzi di vendita, in abbonamento ed a fascicoli separati, per l'estero, *nonché quelli di vendita dei fascicoli delle* annate arretrate, *compresi i fascicoli dei supplementi ordinari e straordinari, sono* raddoppiati.

L'importo degli abbonamenti deve essere versato sul c/c postale n. 387001 intestato all'Istituto Poligrafico e Zecca dello Stato. L'invio dei fascicoli disguidati, che devono essere richiesti entro 30 giorni dalla data di pubblicazione, è subordinato alla trasmissione dei dati riportati sulla relativa fascetta di abbonamento.

Per informazioni o prenotazioni rivolgersi all'Istituto Poligrafico e Zecca dello Stato - Piazza G. Verdi, 10 - 00100 ROMA

Ufficio abbonamenti	Vendita pubblicazioni	Ufficio inserzioni	Numero verde
☎ 06 85082149/85082221	☎ 06 85082150/85082276	☎ 06 85082146/85082189	☎ 167-864035